

N° d'ordre: 2970

THÈSE

Présentée devant

L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

pour obtenir

le grade de : DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Mention TRAITEMENT DU SIGNAL ET TÉLÉCOMMUNICATIONS

par

Jérôme BOURIEN

Équipe d'accueil : Laboratoire de Traitement du Signal et de l'Image (LTSI)
École doctorale : MATHématiques, Télécommunications, Informatique, Signal, Systèmes,
Electronique (MATISSE)
Composante universitaire : UFR SCIENCES ET PROPRIÉTÉS DE LA MATIÈRE

Titre de la thèse :

Analyse de distributions spatio-temporelles de transitoires dans des signaux vectoriels. Application à la détection-classification d'activités paroxystiques intercritiques dans des observations EEG

Soutenue le 10 Décembre 2003 devant la commission d'examen

M. :	Jean-Louis	COATRIEUX	Président
MM. :	Pedro	GUEDES DE OLIVEIRA	Rapporteurs
	Didier	WOLF	
MM. :	Patrick	CHAUVEL	Examineurs
	Fabrice	WENDLING	
	Jean-Jacques	BELLANGER	

à Coco

Remerciements

Je remercie tout d'abord mes deux encadrants Fabrice Wendling et Jean-Jacques Bellanger pour toute l'aide qu'ils m'ont apporté au cours de mes trois années de thèse.

Je remercie le professeur Patrick Chauvel et toute l'équipe de l'unité d'épileptologie de La Timone à Marseille (Fabrice Bartolomei, Martine Gavaret, Jean-Michel Badier, ...)

Je remercie le directeur de recherche Jean-Louis Coatrieux d'avoir accepté de présider le jury de ma soutenance de thèse.

Je remercie les professeurs Pedro Guedes De Oliveira de Porto et Didier Wolf de Nancy d'avoir jugé ce travail.

Je remercie tous les membres du laboratoire de traitement du signal et de l'image de l'université de Rennes1 et notamment les doctorants (Alex, Alfredo, Boris, Cemil, Fabricio, Manolo, Karim, Oscarito et les plus jeunes ...).

Résumé et mots clés

Les signaux électroencéphalographiques enregistrés chez les patients épileptiques reflètent, en dehors des périodes correspondant aux crises d'épilepsie, des signaux transitoires appelés « activités épileptiformes » (AE). L'analyse des AE peut contribuer à l'étude des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Une méthode de caractérisation de la dynamique spatio-temporelle des AE dans des signaux EEG de profondeur est présentée dans ce document. La méthode est constituée de quatre étapes :

1. Détection des AE monovoie. La méthode de détection, qui repose sur une approche heuristique, utilise un banc de filtres en ondelettes pour rehausser la composante pointue des AE. La valeur moyenne des statistiques obtenues en sortie de chaque filtre est ensuite analysée avec un algorithme de Page-Hinkley dans le but de détecter des changements abrupts correspondant aux pointes.
2. Fusion des AE. Cette procédure recherche des co-occurrences entre AE monovoie à l'aide d'une fenêtre glissante puis forme des AE multivoies.
3. Extraction des sous-ensembles de voies fréquemment et significativement activées lors des AE multivoies (appelés « ensembles d'activation »).
4. Evaluation de l'existence d'un ordre d'activation temporel reproductible (éventuellement partiel) au sein de chaque ensemble d'activation.

Les méthodes proposées dans chacune des étapes ont tout d'abord été évaluées à l'aide de signaux simulés (étape 1) ou à l'aide de models Markoviens (étapes 2-4). Les résultats montrent que la méthode complète est robuste aux effets des fausses-alarmes. Cette méthode a ensuite été appliquée à des signaux enregistrés chez 8 patients (chacun contenant plusieurs centaines d'AE). Les résultats indiquent une grande reproductibilité des distributions spatio-temporelles des AE et ont permis l'identification de réseaux anatomo-fonctionnels spécifiques.

Traitement du signal : décompositions en ondelettes et de Gabor, détection de ruptures, fusion d'événements monovoie, modélisation des signaux EEG, simulations probabilistes à l'aide de models de Markov ; **Reconnaissance de formes** : analyse de données, analyse statistique, visualisation et interprétation de dépendances statistiques à l'aide de graphes, fouille de données (recherche de règles d'association à l'aide d'algorithmes rapides), analyse de chronologies ; **Neurophysiologie** : épilepsie, anatomie cérébrale, signaux EEG (surface et profondeur).

Abstract and key words

Electroencephalographic signals (EEG) recorded in epileptic patients reflect, apart from periods corresponding to seizures, transient signals referred to as « interictal epileptiform events » (IEEs). The analysis of IEEs can contribute to the study of intractable partial epilepsies. A method of characterization of the spatio-temporal distribution of IEEs in depth-EEG recordings is presented. The method proceeds in four steps :

1. Detection of monochannel IEEs. The detection method, based on a heuristic approach, uses a wavelet filter banks to enhance the sharp part of IEEs. The mean value of the obtained statistics is analyzed by a Page-Hinkley algorithm aimed at detecting abrupt changes corresponding to spikes.
2. Fusion of monochannels IEEs. The procedure looks for co-occurents monochannels IEEs using a sliding temporal window and builds multichannels IEEs.
3. Extraction of subsets of channels frequently and significantly active during multichannels IEE (called "activation sets").
4. Evaluation of the existence of a reproducible temporal order (possibly partial) in extracted activation sets.

Methods proposed in each step have been evaluated with simulated EEG signals (step 1) and Markovian models (steps 2-4). The results show that the whole method is robust to false alarms. This method is applied to long duration signals recorded in 8 patients (each one containing several thousands of IEEs). The results show a high reproducibility of the spatio-temporal distributions of IEEs and allow identification of particular anatomo-functional networks.

Signal processing : wavelets and Gabor decomposition, detection of abrupt changes, fusion of monochannel events, modeling of EEG signals, stochastic simulations with Markov models ; **Pattern matching** : data analysis, statistical analysis, visualization and interpretation of probabilistic dependencies using graphs, data mining (search for association rules with efficient algorithms), chronology analysis ; **Neurophysiology** : Epilepsy, Cerebral anatomy, EEG signal (depth and surface)

Table des matières

Introduction générale	1
1 Cadre général, position, et formalisation du problème	5
1.1 Introduction	5
1.2 L'épilepsie	6
1.2.1 Activité critique et intercritique	6
1.2.1.1 Les crises d'épilepsie	7
1.2.1.2 Les événements paroxystiques intercritiques (EPIC)	7
1.2.2 Causes de l'épilepsie	7
1.2.3 Traitements	8
1.2.3.1 Les traitements pharmaceutiques	8
1.2.3.2 Les traitements chirurgicaux	8
1.2.4 Méthodes d'investigation des épilepsies partielles	9
1.2.4.1 Données cliniques	9
1.2.4.2 Données anatomiques et fonctionnelles	9
1.2.4.3 Données électrophysiologiques	10
1.2.5 La StéréoElectroEncephaloGraphie	13
1.3 L'investigation préchirurgicale des épilepsies partielles en SEEG	14
1.3.1 La zone lésionnelle	15
1.3.2 La zone irritative	15
1.3.3 La zone épileptogène	15
1.3.4 Relation entre EPIC et crises dans les épilepsies partielles	17
1.4 Les événements paroxystiques intercritiques (EPIC)	18
1.4.1 La genèse des activités épileptiformes (AE)	18
1.4.2 Caractérisation des EPIC	18
1.4.3 Dynamique spatio-temporelle des EPIC	19
1.5 Problème posé, formalisation, et méthode proposée	21
1.5.1 Position du problème	21
1.5.2 Formalisation du problème	22
1.5.2.1 Modélisation « externe » des signaux observés	22
1.5.2.2 Modélisation basée sur l'existence a priori d'EPIC	23

1.5.2.3	Problème posé	23
1.5.3	Principe de la méthode proposée et évaluation	25
1.5.3.1	Détection des activités épileptiformes	25
1.5.3.2	Formation des événements multivoies	29
1.5.3.3	Recherche des ensembles d'activation	29
1.5.3.4	Recherche des séquences d'activation	30
2	Détection des Événements Paroxystiques InterCritiques	33
2.1	Structure de détection des événements multivoies	33
2.2	Détection des activités épileptiformes	34
2.2.1	Caractérisation des activités épileptiformes observées dans des signaux EEG de surface et de profondeur	34
2.2.1.1	Description des activités observées en EEG de surface	34
2.2.1.2	Description des activités épileptiformes de profondeur	37
2.2.2	Revue succincte des méthodes de détection des activités épileptiformes	38
2.2.3	Approche proposée pour la détection des événements monovoie	41
2.2.3.1	Principe et définition des AE de profondeur	41
2.2.3.2	Construction d'une statistique	42
2.2.4	Évaluation des performances lors de simulations réalistes	52
2.2.4.1	Approche proposée	52
2.2.4.2	Description de la procédure de simulation réaliste	55
2.2.4.3	Évaluation avec des simulations	60
2.2.4.4	Synthèse des résultats	
	70	
2.3	Formation des événements multivoies	71
2.3.1	Approche proposée	71
2.3.2	Présentation de la méthode MFG	72
2.3.3	Présentation d'un modèle probabiliste de contrôle des instants d'occurrence	74
2.3.3.1	La simulation des vecteurs Γ_j	75
2.3.3.2	Simulation des non-détections	76
2.3.3.3	Simulation des fausses-alarmes	76
2.3.4	Mesure de performances sur simulation	77
2.3.4.1	Choix des paramètres D et N_{min} en absence de FA	78
2.3.4.2	Sensibilités de MFG et MOF aux fausses-alarmes	79
2.4	Discussion	83
3	Recherche d'ensembles d'activation séquentiels	87
3.1	Introduction	87
3.2	Recherche des ensembles d'activation	87
3.2.1	Définitions générales et énoncé du problème	88
3.2.1.1	Définitions générales	88

3.2.1.2	Énoncé du problème	88
3.2.1.3	Illustration sur un exemple	89
3.2.2	Les deux méthodes proposées	92
3.2.3	La méthode REF/CS/CM	93
3.2.3.1	Étape REF	93
3.2.3.2	Étape CS	96
3.2.4	La méthode REFS/CM	99
3.2.5	L'étape CM	102
3.2.6	Visualisation des résultats	103
3.2.7	Résultats sur simulations	105
3.2.7.1	La visualisation et l'interprétation des graphes d'inclusion	108
3.2.7.2	Effets des FA et des ND sur les graphes d'inclusion en absence de contrôle statistique	113
3.2.7.3	La robustesse des méthodes REF/CS/CM et REFS/CM vis à vis des fausses-alarmes seules	117
3.2.7.4	La sensibilité des méthodes REF/CS/CM et REFS/CM vis à vis des non-détections seules	121
3.2.8	Conclusion	123
3.3	Recherche des séquences d'activation	123
3.3.1	Approche proposée	123
3.3.1.1	Test statistique global	124
3.3.1.2	Analyse des latences d'activation entre paires de voies	128
3.3.1.3	Exemple sur simulation	130
3.4	Discussion	130
4	Résultats	133
4.1	Introduction	133
4.2	Présentation des patients et sélection des voies d'intérêt	134
4.2.1	Schéma d'implantation	134
4.2.2	Sélection des voies d'intérêt	137
4.2.3	Présentation des enregistrements intercritiques	137
4.3	Résultats chez 6 patients souffrant d'une ELT	137
4.3.1	Paramétrage de la méthode	139
4.3.2	Sélection des voies d'intérêt	141
4.3.3	Analyse de l'activation spatio-temporelle des AE	144
4.3.3.1	Le patient P1	151
4.3.3.2	Le patient P2	154
4.3.3.3	Le patient P3	156
4.3.3.4	Le patient P4	158
4.3.3.5	Le patient P5	161

4.3.3.6	Le patient P6	164
4.4	Résultats chez 2 patients souffrant d'une ELF	167
4.4.1	Paramétrage de la méthode	167
4.4.2	Sélection des voies d'intérêt	167
4.4.3	Analyse de l'activation spatio-temporelle des AE	169
4.4.3.1	Le patient P7	169
4.4.3.2	Le patient P8	174
4.5	Discussion des résultats	174
Conclusion et perspectives		179
Annexe 1		183
Annexe 2		191
Annexe 3		195

Introduction générale

L'épilepsie, affection neurologique qui touche entre 0,5 et 1 % de la population, est caractérisée par la répétition de décharges neuronales synchrones impliquant des structures cérébrales distantes. Ces décharges sont de deux types, les décharges paroxystiques critiques (« crises ») qui s'accompagnent généralement d'une sémiologie, et les décharges paroxystiques intercritiques (apparaissant entre les crises) qui ne sont généralement accompagnées d'aucun signe clinique. A ce jour, la relation entre ces deux « marqueurs » de l'épilepsie reste malheureusement mal connue.

Parmi les méthodes d'investigation visant à déterminer l'origine et l'étendue de ces décharges, celles fournissant des données physiologiques sont essentielles, surtout lorsqu'elles disposent d'une résolution temporelle à l'échelle des mécanismes pathophysiologiques mis en jeu (de l'ordre de la milliseconde). C'est notamment le cas de l'électroencéphalographie de surface (EEG), de la stéréoelectroencéphalographie (SEEG ou EEG intracérébral) et de la magnétoencéphalographie (MEG) qui fournissent des observations de type signal dans lesquelles les décharges paroxystiques intercritiques se traduisent par des événements transitoires récurrents de support temporel court, d'une durée de l'ordre de la centaine de millisecondes.

L'objectif principal de cette thèse concerne l'analyse détaillée de ces événements dans les enregistrements SEEG intracérébraux. L'exploration stéréoelectroencéphalographique est indiquée chez les patients souffrant d'une épilepsie partielle pharmacorésistante et candidats à la chirurgie dont l'objectif curatif est d'éviter l'apparition des crises en opérant la zone épileptogène à l'origine des mécanismes paroxystiques.

Les enjeux en traitement du signal dans le contexte de la chirurgie de l'épilepsie sont doubles. D'abord, il s'agit de contribuer au diagnostic en produisant, par exemple, des méthodes capables d'informer, à partir des signaux, sur les mécanismes à l'origine des activités anormales observées chez un patient donné. Dans les signaux EEG, ces informations peuvent concerner, par exemple, des mécanismes transitoires (dynamique spatiale et temporelle d'un événement paroxystique) ou plus globaux (évolution de cette dynamique au cours du temps). Ensuite, il s'agit de faire progresser les connaissances sur de tels mécanismes en rendant possible l'analyse de volumes de données importants, non seulement chez un patient donné mais également sur des bases regroupant les signaux enregistrés chez de nombreux patients. A titre indicatif, lors d'une exploration

SEEG, les enregistrements sont effectués avec des systèmes numériques de monitoring EEG-vidéo sur une semaine en moyenne, 24 heures sur 24.

Le travail présenté dans ce document apporte une contribution aux deux volets énoncés dans le paragraphe précédent. Plus précisément, une méthodologie complète de traitement des enregistrements SEEG qui a pour but de décrire la distribution spatiale et temporelle des événements transitoires liés à l'épilepsie est proposée. Ces événements sont appelés « événements paroxysmiques intercritiques » (EPIC). L'approche développée exploite quantitativement la récurrence souvent élevée des EPIC et la co-occurrence des événements élémentaires qui les forment pour extraire des reproductibilités spatiales et temporelles significatives [1]. La méthodologie complète procède selon 4 étapes, détaillées dans ce document. Les deux premières sont relatives respectivement à la détection et à la formation des EPIC. Les deux suivantes concernent l'analyse de la distribution spatio-temporelle des EPIC.

Le chapitre 1 présente dans sa première partie des généralités concernant l'épilepsie et les différentes modalités d'investigation, dont l'exploration préchirurgicale des épilepsies partielles. La seconde partie de ce chapitre aborde l'origine et la caractérisation des événements paroxystiques intercritiques. La formalisation du problème et la présentation de la méthode sont exposées dans la dernière partie de ce chapitre.

La chapitre 2 présente successivement les étapes de détection des événements élémentaires et de formation des EPIC. La première section concerne la détection de signaux transitoires et débute par une brève revue de la littérature. Une méthode de détection de transitoires est ensuite décrite puis évaluée dans le contexte d'une simulation réaliste qui tient compte du taux de fausse alarme, de la probabilité de non détection et qui fournit des informations sur l'incertitude dans l'estimation des dates d'occurrences des événements détectés. La seconde section, relative à la formation des EPIC, présente deux méthodes évaluées sur la base d'un modèle probabiliste de simulation d'événements multivoies (vecteurs « dates »).

L'étape d'analyse de la distribution spatio-temporelle, décrite dans le chapitre 3, est également constituée de deux parties. La première partie traite de la distribution spatiale des EPIC et met l'accent sur la recherche de sous-ensembles de voies conjointement, fréquemment, et significativement impliqués lors de ces EPIC. Deux méthodes de recherche sont proposées et évaluées en fonction des erreurs potentielles de détection. Les sous-ensembles de voies extraits automatiquement sont appelés « ensembles d'activation ». La seconde partie de ce chapitre concerne l'analyse temporelle des EPIC. L'objectif est de tester l'existence d'une chronologie reproductible d'activation au sein des ensembles d'activation extraits. Cette étape est réalisée à l'aide d'outils statistiques. Finalement, la distribution spatio-temporelle des EPIC est représentée sous la forme de graphes qui renseignent sur leur reproductibilité.

Dans le chapitre 4, la méthodologie complète est appliquée à des enregistrements intra-cérébraux intercritiques de longue durée acquis chez 8 patients. Ces résultats sont comparés aux compte-rendus de SEEG rédigés par les épéptologues et mis en rapport avec les données anatomo-fonctionnelles du lobe temporal. Il s'agit d'une évaluation qualitative.

Les résultats méthodologiques ou cliniques sont respectivement discutés à la fin des chapitres 2, 3 et 4. Enfin, la conclusion générale reprend les points essentiels et aborde les perspectives de ce travail.

Chapitre 1

Cadre général, position, et formalisation du problème

1.1 Introduction

L'épilepsie résulte d'un dysfonctionnement du système nerveux central caractérisé par la répétition de « crises », épisodes de durée variable au cours desquels les signes cliniques (moteurs, sensoriels, ...) extériorisés par le patient dépendent des structures cérébrales impliquées. A niveau neuro-électrique, et durant les crises, un nombre important de cellules du cerveau sont activées de manière transitoire et simultanée. On parle alors de décharges paroxystiques critiques et on distingue généralement les épilepsies partielles des épilepsies généralisées, en fonction de l'organisation et de l'étendue de ces décharges. Dans les épilepsies partielles, la zone d'organisation primaire de la décharge est relativement circonscrite dans l'espace cérébral alors que dans les épilepsies généralisées, elle s'étend rapidement aux deux hémisphères. Chez un grand nombre de patients, les périodes qui séparent les crises sont également marquées par un second type de décharges paroxystiques, dites intercritiques (entre les crises). Les paroxysmes intercritiques ont une récurrence bien supérieure à celle des paroxysmes critiques. Leur analyse constitue également un moyen d'étudier des processus épileptiques bien que la relation entre décharges paroxystiques critiques et intercritiques ne soit pas clairement établie [2].

Des solutions pharmaceutiques et/ou chirurgicales permettent aux patients épileptiques de réduire la fréquence des crises, voire de les supprimer. Les solutions chirurgicales curatives sont envisagées dans certaines épilepsies handicapantes et pharmacorésistantes dont l'origine des crises est circonscrite, parfois organisée « autour » d'une lésion (épilepsie partielle symptomatique). La stratégie chirurgicale repose sur la confrontation de données non-invasives concernant la lésion, la dynamique et la topographie des paroxysmes intercritiques, et la dynamique des paroxysmes critiques. Quand la mise en correspondance de ces données ne permet pas de définir un geste chirurgical, des enregistrements intracérébraux, dits « de profondeur », sont requis.

Dans ce travail de thèse, une méthode d'analyse des signaux de profondeur est proposée. Elle vise à caractériser, de manière objective et quantitative la dynamique spatio-temporelle des décharges paroxystiques intercritiques. Elle est appliquée dans deux types d'épilepsie, l'épilepsie du lobe temporal (dont l'organisation anatomique et fonctionnelle est relativement bien connue) et l'épilepsie du lobe frontal.

La section 1.2 aborde des notions générales concernant l'épilepsie, ses causes, et les solutions pharmaceutiques ou chirurgicales proposées. Cette section est suivie d'une revue des méthodes d'investigation préchirurgicales des épilepsies partielles symptomatiques, dont la stéréoelectroencéphalographie (SEEG) fait partie. Cette dernière est présentée dans la section 1.3 qui décrit l'enregistrement de l'EEG intracérébral et leur mise en correspondance avec les données cliniques et anatomiques (corrélations électro-anatomo-cliniques). La section 1.4 s'intéresse aux événements intercritiques présents dans les signaux SEEG en évoquant leur électrogenèse, leurs caractéristiques électrophysiologiques, et leurs dynamiques spatio-temporelles, que l'on cherche à analyser dans de cette thèse. Enfin, la section 1.5 est relative à la position du problème et à la méthode proposée pour y répondre.

1.2 L'épilepsie

L'épilepsie est la manifestation d'un désordre neurologique caractérisé par la répétition de crises. Il est important de noter que c'est la récurrence des crises qui signe l'épilepsie, une crise pouvant affecter exceptionnellement (sous l'effet de l'alcool, d'un stress, ...) une personne, sans récurrence. Les statistiques indiquent que 0.5 à 1% de la population est épileptique. Cette pathologie affecte uniformément les deux sexes, toutes les couches sociales, et toutes les nationalités.

Sur un plan neurophysiologique, les crises sont liées à des décharges paroxystiques plus ou moins circonscrites dans le cerveau. La propagation ou non des décharges à l'ensemble des aires cérébrales définit deux classes d'épilepsie. Les épilepsies généralisées, pour lesquelles la décharge implique rapidement les deux hémisphères et les épilepsies partielles pour lesquelles la décharge se limite, au moins à son début, à un volume relativement bien défini dans l'espace cérébral. La proportion des épilepsies généralisées est de 40% contre 60% pour les épilepsies partielles.

1.2.1 Activité critique et intercritique

L'épilepsie est d'abord caractérisée par la répétition de crises (d'où le terme « critique ») qui peuvent durer de quelques secondes à quelques minutes, suivant le patient et les régions impliquées. Ces crises sont généralement accompagnées de troubles (moteurs, sensoriels, cognitifs) plus ou moins handicapants pour le patient, dont l'analyse (appelée sémiologie) peut renseigner sur les régions cérébrales impliquées. Dans de nombreux cas, on observe également un autre type d'anomalie apparaissant entre les crises (d'où le terme « intercritique »), ne s'accompagnant pas

de signes cliniques et se reflétant, au niveau des observations de type signal, par de brefs (< 1 sec) et fréquents événements, appelés événements paroxystiques intercritiques (EPIC).

1.2.1.1 Les crises d'épilepsie

Sur le plan neurophysiologique, des études montrent que les crises sont causées par la survenue brutale d'une décharge électrique synchrone dans un ensemble de structures cérébrales. Cette décharge se propage plus ou moins rapidement et son étendue est plus ou moins importante. Elle est généralement suivie d'une phase dite « d'épuisement » au cours de laquelle l'activité électrique cérébrale est ralentie. La désorganisation fonctionnelle des structures affectées par la décharge provoque des manifestations cliniques qui dépendent des aires motrices, sensorielles, ou associatives impliquées.

Dans les épilepsies partielles, la décharge naît et se propage suivant des modes spatio-temporels ([3], [4]) reproductibles occasionnant une séquence de signes cliniques reproductibles dont la valeur localisatrice clinique est importante. Compte-tenu de la diversité des sites cérébraux pouvant être concernés, une grande variété de signes cliniques sont observés : troubles moteurs, sensoriels, sensitifs mais également des troubles de la mémoire et de la conscience. Les crises partielles peuvent éventuellement se généraliser secondairement, et s'accompagner d'une perte de conscience. On parle alors de crises partielles complexes.

1.2.1.2 Les événements paroxystiques intercritiques (EPIC)

Les événements paroxystiques intercritiques (EPIC) sont observés chez 1% des sujets non-épileptiques contre 60 à 90% chez les épileptiques [5], [6]. Au niveau des signaux EEG, ils correspondent à des événements transitoires (< 1 sec) caractérisés par une phase initiale brève, pointue, et de forte amplitude. Les EPIC, qui ont une récurrence très supérieure à celle des crises, peuvent apporter une information diagnostique, surtout si l'analyse de leurs distributions spatiale et temporelle est effectuée statistiquement. Par exemple, dans un examen électroencéphalographique de routine, une distribution bilatérale des EPIC, symétrique, et synchrone sur les deux hémisphères peut indiquer une épilepsie généralisée alors que des EPIC circonscrits spatialement dans une région donnée peut signer une épilepsie partielle. La section 1.4 présente de manière détaillée les EPIC observés dans les signaux SEEG intracérébraux analysés dans ce travail de thèse.

1.2.2 Causes de l'épilepsie

L'épilepsie est produite, au niveau le plus élémentaire, par des troubles intrinsèques et collectifs de certains neurones. Les propriétés neuro-électriques du neurone reposent sur sa membrane qui lui permet, grâce à son excitabilité, de transmettre des potentiels d'action. Les neurones, interconnectés par le biais de synapses, forment des réseaux permettant la circulation des potentiels d'actions. Les synapses peuvent être excitatrices ou inhibitrices.

Dans un tissu épileptique, les caractéristiques intrinsèques et collectives des neurones sont modifiées et caractérisées par :

- une hyperexcitabilité définie par la propriété du neurone à générer des potentiels d'action répétés en réponse à une excitation ne provoquant habituellement qu'un seul potentiel d'action.
- une hypersynchronie définie comme étant la propriété d'une population de neurones plus ou moins importante à générer, de façon synchrone, des trains de potentiels d'action.

L'hyperexcitabilité est liée à des troubles de la conductivité ionique membranaire [7], alors que l'hypersynchronie proviendrait de liaisons anormalement facilitées pouvant s'effectuer par l'intermédiaire de synapses mais aussi par des mécanismes non synaptiques comme les couplages électriques. La section 1.4.1 qui évoque la genèse des EPIC revient plus en détail sur ces mécanismes.

La cause d'une épilepsie (étiologie) est parfois clairement établie et on parle alors d'épilepsie symptomatique liée, par exemple, à une lésion cérébrale impliquant, une réorganisation neuronale aberrante. Dans le cas contraire, l'épilepsie est dite idiopathique. Le caractère symptomatique ou idiopathique associé au caractère partiel ou généralisé des crises est l'une des bases de la classification syndromique des épilepsies [8].

1.2.3 Traitements

Au sein des pays développés, les traitements appliqués sont de deux types : pharmaceutiques et chirurgicaux. Un traitement médicamenteux est systématiquement prescrit après diagnostic d'une épilepsie. En cas d'échec (épilepsie pharmaco-résistante), un traitement chirurgical peut être envisagé dans le cas des épilepsies partielles.

1.2.3.1 Les traitements pharmaceutiques

En règle générale, ces médicaments sont des drogues anti-épileptiques qui agissent directement sur les troubles neuronaux évoqués dans la section 1.2.2. Au niveau du neurone, ces drogues stabilisent la membrane cellulaire et réduisent le nombre de potentiels d'action répétés en réponse à une excitation. Au niveau d'une population de neurones, ces drogues visent à limiter les phénomènes d'hypersynchronisation. Dans les pays développés, 75% des patients sont traités avec succès à l'aide de médicaments anti-épileptiques.

1.2.3.2 Les traitements chirurgicaux

La chirurgie de l'épilepsie a deux objectifs : i) curatif : l'intervention a pour but d'opérer la zone épileptogène en pratiquant une résection des sites cérébraux impliqués dans l'initiation des

crises. Cette solution est surtout adaptée aux épilepsies partielles. La chirurgie curative est prescrite si le volume cérébral est limité anatomiquement et si le déficit fonctionnel lié à l'ablation est acceptable pour le patient (maximiser les chances de guérison en minimisant les risques de séquelles) et ii) palliatif : l'intervention a pour objectif de sectionner les voies de propagation. Cette solution est notamment appliquée dans les épilepsies généralisées (accompagnées de chutes graves et handicapantes, par exemple) pour lesquelles des callosotomies (section totale ou partielle du corps calleux) sont requises.

Les résultats de la chirurgie sont encourageants puisque 67 à 85 % des patients opérés sont contrôlés. Toutefois, compte-tenu des précautions pré-opératoires, du coût, des périodes d'investigation, on estime à 12 000 le nombre de candidats à la chirurgie en France alors qu'une centaine d'interventions sont pratiquées par an [9].

1.2.4 Méthodes d'investigation des épilepsies partielles

L'objectif des investigations pré-chirurgicales est de délimiter, le plus précisément possible, les frontières du volume cérébral a priori affecté par la décharge paroxystique critique afin d'optimiser le geste chirurgical. Un examen des données cliniques, anatomiques, et physiologiques est systématiquement mené. Si une concordance importante existe entre les différents résultats, une intervention « d'emblée » peut être planifiée sur cette base. Dans le cas contraire, une exploration SEEG intracérébrale s'avère nécessaire. Effectuée sur une longue durée (plusieurs jours consécutifs), elle a pour but d'enregistrer des crises en utilisant un système de monitoring vidéo-EEG. Cette technique est détaillée dans la section 1.2.5.

1.2.4.1 Données cliniques

Ces données, acquises en début d'investigation, permettent généralement de privilégier certaines pistes, voire de préciser, de manière assez fine, la “nature” d'une épilepsie. Elles peuvent être regroupées en quatre groupes. L'historique du patient, déterminée par le biais d'interrogatoires, permet de découvrir des faits ou des contextes pouvant expliquer le développement de l'épilepsie (une chute occasionnant un traumatisme, antécédents génétiques, ...). La sémiologie des crises est relatée par le patient et/ou son entourage. L'examen neurologique explore sans a priori les fonctions neurologiques du patient (fonctions motrices, sensorielles, et supérieures) afin de cartographier d'éventuels déficits. L'examen neuropsychologique teste les fonctions supérieures tels que le langage, la mémoire, les aptitudes visio-spatiales. Certains de ces tests ont également pour objectif de prédire des déficits importants qui pourraient constituer une contre-indication à la chirurgie.

1.2.4.2 Données anatomiques et fonctionnelles

Les données anatomiques et fonctionnelles sont recueillies par exploration morphologique ou isotopique. Les images cérébrales produites ont pour objectif d'établir la topographie de la lésion,

lorsqu'elle existe, qui sera mise en rapport avec la zone siège des anomalies intercritiques et la zone siège des crises. Suivant l'objectif fixé, l'exploration morphologique précise la localisation anatomique de la lésion (avec éventuellement son type et son extension), alors que l'exploration fonctionnelle isotopique, par injection de produit de contraste, détermine la topographie des EPIC ou des crises.

L'exploration morphologique débute généralement par une tomodensitométrie encéphalique (TDM ou « Scanner »). Le scanner manque toutefois de sensibilité et certaines aires peuvent être mal visualisées en raison, notamment, d'artefacts osseux. C'est pourquoi, une imagerie par résonance magnétique (IRM), technique plus performante en terme de sensibilité et de résolution spatiale [10], est systématiquement effectuée.

Les explorations isotopiques permettent, malgré une faible résolution temporelle (de l'ordre de la minute), d'observer des modifications de l'activité métabolique cérébrale lors de décharges paroxystiques critiques ou intercritiques. On peut citer notamment la tomographie à émission de positons (position émission tomography, PET), qui permet des mesures de consommation en glucose [11] ou encore la tomographie à émission monophotonique (single photon emission computerized tomography, SPECT) qui permet des mesures relatives du débit sanguin cérébral [12].

Dans la pratique, les explorations isotopiques critiques sont rares. Pour une crise spontanée, le temps d'injection et de réaction du produit de contraste ne permet pas toujours de cartographier le début de crise. Compte-tenu de la récurrence plus élevée des EPIC, les explorations isotopiques menées sur les périodes intercritiques sont plus fréquentes.

Les données anatomiques qui offrent une bonne résolution spatiale, donnent accès à la topographie de la lésion. Les données isotopiques permettent de localiser les régions en rapport avec les EPIC, et dans les cas les plus favorables, les crises. Toutefois, les dynamiques spatio-temporelles de propagation sont décrites sommairement compte-tenu de leur faible résolution temporelle. Les données électrophysiologiques complètent alors le bilan exploratoire.

1.2.4.3 Données électrophysiologiques

Les données électrophysiologiques sont des signaux électriques cérébraux également appelés signaux électroencéphalographiques (signaux EEG). Ces signaux possèdent une excellente résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde). Un signal EEG est produit au niveau le plus élémentaire par les neurones [13], [14], [15]. Il existe, entre autres, deux types de neurones que l'on distingue par leur arborisation dendritique : les neurones pyramidaux et les neurones en étoile (voir la figure 1.1). Quand un neurone est excité ou inhibé, il se comporte comme un dipôle et produit un champ électromagnétique local qui dépend de son architecture. Pour le neurone pyramidal, le champ produit est dit « ouvert » et sera capté à distance. Par contre, pour un neu-

rone en étoile ce champ est dit « fermé » et sera relativement plus faible pour une même distance.

La contribution d'un neurone n'est pas suffisante pour générer un signal EEG à distance. L'observation d'un tel signal requiert la synchronisation d'une large population de neurones (10^7 à 10^9 selon [16]) et dépend de l'organisation géométrique des neurones les uns par rapport aux autres. C'est, par exemple, le cas du néocortex dans lequel les neurones pyramidaux, organisés en palissades (les uns parallèles aux autres), contribuent principalement à la génération du signal EEG.

Selon la théorie du « volume de conduction », le signal EEG produit à distance de telles structures peut être important (voir annexe 1). Par contre, le signal EEG produit à distance d'une structure cérébrale constituée de neurones en étoile sera faible. C'est le cas, par exemple, de structures cérébrales profondes telle que l'amygdale. P.Gloor a introduit la notion d'angle solide pour expliquer les caractéristiques du signal EEG recueilli sur les capteurs des électrodes intracérébrales [14], [15]. Le signal EEG recueilli par un capteur localisé dans une structure reflète directement l'activité de cette dernière. Par contre, le potentiel d'un point situé à distance d'une source d'activité est proportionnelle à l'angle solide que produit la section de la source par rapport au point considéré. Cette théorie, qui permet d'appréhender la complexité des signaux EEG, est évoquée dans l'annexe 1. Elle permet également d'expliquer la différence entre signaux EEG observés à la surface du scalp et en profondeur.

Dans le contexte de l'épilepsie, plusieurs modalités d'enregistrement des signaux EEG sont utilisées. Celles-ci peuvent être classées suivant leurs aspects non-invasifs, semi-invasifs, ou invasifs.

Méthodes non-invasives

Au sein des méthodes d'explorations physiologiques non-invasives, on distingue l'ElectroEncephaloGraphie (EEG) qui mesure des potentiels électriques résultant des courants extra-cellulaires, de la MagnétoEncephaloGraphie (MEG) qui mesure des champs magnétiques résultant des courants intra et extra-cellulaires dus aux potentiels post-synaptiques.

L'EEG remonte aux travaux de H. Berger publiés en 1929 [17] alors que la MEG, plus récente, a été développée à la suite des travaux de David Cohen [18]. Les signaux électromagnétiques EEG et MEG sont enregistrés à l'aide de multiples capteurs (de 32 à 256) placés sur le scalp (EEG) ou à faible distance (MEG). La position des capteurs sur le scalp est standardisée.

L'EEG et la MEG fournissent des enregistrements de surface mais ne renseignent pas directement sur la localisation des anomalies épileptiques. Il existe pour cela des méthodes de traitement permettant de localiser la ou les sources d'activité expliquant la morphologie des signaux EEG et

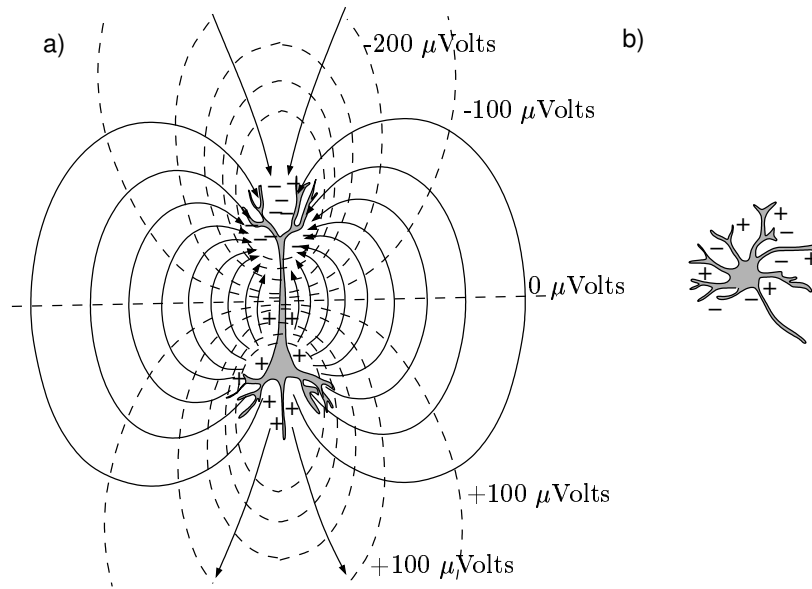


FIG. 1.1: *Neurone pyramidal (a) et neurone en étoile (b). L'excitation d'un neurone pyramidal crée un courant extracellulaire (trait plein) et un champ électromagnétique dont les surfaces équipotentielles sont représentées par des traits pointillés (la figure (a) a été modifiée d'après [15]).*

MEG observés à la surface du scalp. Cette approche, appelée « problème inverse », est appliquée principalement à l'analyse des EPIC (bien que plusieurs études fassent état d'une application aux crises [19], [20]). Techniquement, le problème est dit « mal posé » (pas de solution unique) et sa résolution s'appuie sur des modèles de sources et des modèles anatomiques permettant de restreindre l'espace des solutions. Généralement, lorsque les sources sont situées dans le néocortex (champs ouverts), leurs localisations peuvent être estimées avec une précision acceptable de l'ordre de la dizaine de millimètre [21], [22], [23], [24]. Lorsque les sources sont situées dans les structures profondes, l'erreur de localisation peut atteindre plusieurs dizaines de millimètres.

Les potentiels enregistrés à la surface du scalp sont soumis à des contraintes physiques, dépendantes de l'intensité de la source, de la distance source-capteur, de l'orientation de la source, de la résistivité des milieux traversés, et du rôle de l'enveloppe crânienne (crâne et scalp notamment) [15]. De plus, le rapport signal sur bruit (RSB) ne permet pas toujours de distinguer un EPIC de l'EEG de fond. Des enregistrements simultanés ont montré [25] [26] que certains EPIC localisés dans des structures profondes telles que celles du système limbique (partie interne du lobe temporal) n'étaient pas visibles en surface. A titre indicatif, l'aire corticale et l'amplitude électrique minimale requise, pour la génération d'une pointe en surface en MEG, sont respectivement estimée à 3 cm^2 et 100 microV [27].

Comme mentionné ci-dessus, l'application aux anomalies critiques est possible mais complexe

[20] compte tenu du nombre plus faible de crises et des dégradations liées aux mouvements critiques incontrôlés.

Méthodes semi-invasives

La technique d'exploration semi-invasive la plus répandue est l'ElectroCorticoGraphie (ECoG). Elle date des travaux de H. Jasper [28] et est principalement utilisée dans les pays anglo-saxons. Une fenêtre de quelques dizaines de cm^2 est ouverte sur le cerveau et une grille contenant une matrice de capteurs est posée directement sur le cortex. Cette technique permet de s'affranchir des artefacts osseux et musculaire, et des transformations subies par le signal EEG au travers du scalp. Toutefois, l'information ainsi recueillie n'est toujours qu'une projection surfacique et ne restitue que partiellement l'activité électrique des structures profondes (champs fermés).

Méthodes invasives

L'enregistrement des signaux EEG à l'aide d'électrodes intracérébrales permet d'évaluer le rôle des structures internes et néocorticales suspectées d'être impliquées dans l'épilepsie du patient. La technique de référence est la StéréoElectroEncephaloGraphie (SEEG). Elle a été développée en France par Jean Bancaud et Jean Talairach à la fin des années 1950 [29], [30]. Elle permet d'explorer les structures cérébrales, néocorticales ou profondes à l'aide d'électrodes cylindriques flexibles comportant 10 à 15 capteurs, celles-ci étant repérées grâce à un cadre stéréotaxique. Cette méthode échantillonne spatialement plusieurs régions cérébrales. Elle est précédée d'une sélection minutieuse (basée sur l'examen préalable des données cliniques, anatomiques et physiologiques) des structures cérébrales à explorer. La section suivante apporte plus de détails sur la technique SEEG, pratiquée par l'équipe de P. Chauvel (CHU La Timone, Unité d'épileptologie Clinique, Marseille) avec laquelle le LTSI collabore depuis de nombreuses années.

1.2.5 La StéréoElectroEncephaloGraphie

La StéréoElectroEncephaloGraphie (SEEG) est une méthode d'exploration fonctionnelle du cerveau qui enregistre l'activité électrique de certaines structures potentiellement impliquées dans les crises d'épilepsie ou dans les EPIC. Associée à des enregistrements vidéo simultanés, ces données alimentent l'analyse électro-clinique des crises, précieuse dans la délimitation du ou des sites cérébraux impliqués dans les décharges paroxystiques.

Le préfixe « stéréo » fait référence au protocole d'implantation des électrodes. Il utilise un cadre stéréotaxique rigide relativement auquel des électrodes souples cylindriques ($\varnothing = 0.8\text{ mm}$, $L \leq 60\text{ mm}$) comportant des capteurs de petite taille ($l = 2\text{ mm}$ séparés par un isolant $l = 1.5\text{ mm}$) sont précisément positionnés (sous anesthésie) dans le cerveau. Une électrode comprend entre 10 et 15 capteurs. Plusieurs capteurs adjacents peuvent être situés dans la même structure (structure interne ou néocortex) ou dans de la substance blanche. Le signal EEG vectoriel résultant

est enregistré sur 80 à 128 voies (selon les systèmes d'acquisition), échantillonné à 256 ou 512 Hz et stocké sur support informatique lors de l'acquisition.

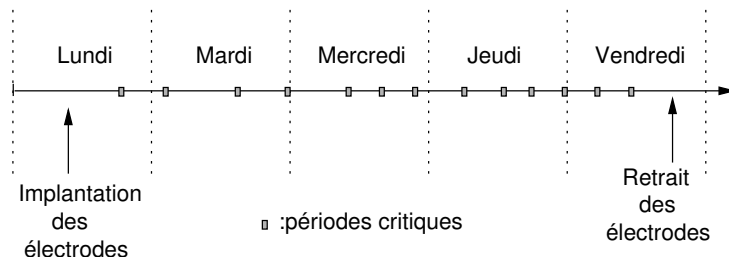


FIG. 1.2: *Planning du séjour hospitalier lors d'une SEEG.*

En pratique, les patients sont généralement accueillis dans une unité d'épileptologie pendant 5 jours, du lundi au vendredi. Ils sont logés dans des chambres individuelles et sont filmés en continu (analyse sémiologique). L'implantation des électrodes a lieu le lundi sous anesthésie et une IRM post-SEEG est effectuée le vendredi après retrait des électrodes. L'IRM post-SEEG permet de visualiser les traces laissées par les électrodes et donc de vérifier a posteriori la position exacte des capteurs dans le cerveau. A titre indicatif, la figure 1.2 repère sur un axe temporel, les étapes de début et de fin d'une exploration SEEG ainsi que les périodes critiques et intercritiques.

1.3 L'investigation préchirurgicale des épilepsies partielles en SEEG

Bancaud et Talairach ont défini, suivant l'aspect électrographique des signaux EEG de profondeur qu'elles délivrent, trois zones correspondant respectivement à la lésion, au siège des EPIC, et au siège des crises.

La zone lésionnelle (ZL) est le siège d'ondes lentes monomorphes, provoquées par l'altération du tissu cérébral. La zone irritative (ZI) correspond aux structures où sont observés les EPIC. Enfin, la zone épileptogène (ZE) est la région d'organisation des décharges critiques. Selon ces auteurs, l'investigation préchirurgicale des épilepsies partielles doit reposer sur l'étendue de ces trois zones et sur les interactions qu'elles entretiennent. En effet, les premières SEEG menées par Talairach et Bancaud [31] ont changé la conception que l'on avait alors sur l'organisation des crises d'épilepsies partielles : dans de nombreux cas, la zone lésionnelle, la zone irritative, et la zone épileptogène ne se recouvrent que partiellement. Toutes les configurations sont possibles, du recouvrement partiel à la disjonction complète (cas particulièrement défavorable pour une issue chirurgicale curative). Les sections suivantes décrivent l'examen des signaux EEG de profondeur mené par les épileptologues afin i) d'identifier ces trois zones puis analyser la dynamique spatio-temporelle des EPIC et des crises, ii) de mettre en correspondance ces trois zones et iii) d'établir des relations entre ZI et ZE (EPIC versus crises).

1.3.1 La zone lésionnelle

Depuis la définition de Bancaud et Talairach, l'imagerie morphologique (scanner, IRM) s'est considérablement développée apportant de nouvelles informations sur la correspondance entre lésion et zone lésionnelle définie a priori comme le siège des ondes lentes monomorphes, cette dernière étant généralement plus étendue spatialement (voir figure 1.3).

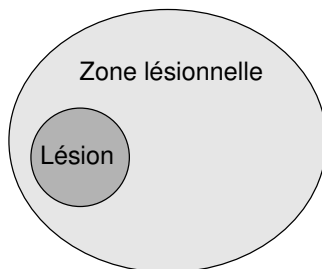


FIG. 1.3: *Relation topographique entre lésion et zone lésionnelle.*

1.3.2 La zone irritative

Par définition, les périodes intercritiques correspondent aux intervalles de temps séparant les crises. Bien qu'il existe probablement une expression sous-jacente de la pathologie dans l'activité électrique de fond [32], les segments temporels les plus étudiés au sein des périodes critiques sont ceux correspondant aux EPIC.

La zone irritative étant définie comme le siège des EPIC, plusieurs études [33], [34], [35] ont montré que son organisation n'est pas celle d'un foyer mais plutôt celle d'un réseau de sources d'activités paroxystiques intercritiques distribuées dans différentes structures. Par définition, l'analyse de la dynamique spatio-temporelle des EPIC doit renseigner sur l'organisation de la zone irritative. Traditionnellement, cette analyse est effectuée par inspection visuelle des signaux en recherchant plus particulièrement des co-activations fréquentes, éventuellement séquentielles, entre structures distantes. Enfin, il faut noter que les modes d'activation des structures et leurs interactions au sein de la zone irritative sont sensibles à des paramètres tels que la distance aux crises, l'état de veille, le sevrage médicamenteux.

1.3.3 La zone épileptogène

L'analyse électro-clinique repose sur la mise en correspondance des données EEG de profondeur (expression électrique de la décharge critique) et des données vidéo (expression clinique de la décharge critique). Elle a pour objectif de déterminer les structures cérébrales impliquées et la dynamique spatio-temporelle qu'elle présente durant les crises, en distinguant deux sous-ensembles :

- un premier groupe formé des structures impliquées à l'origine de la crise et qui correspond à la zone épileptogène,
- un second groupe formé des structures secondairement impliquées et qui correspond à la zone de propagation.

Dans la perspective d'un geste chirurgical curatif « optimal », c'est principalement l'organisation de la zone épileptogène qu'il faut comprendre, l'objectif étant de supprimer des sites impliqués au début des crises ou bien des connexions entre ces sites, de manière à supprimer toute transition entre l'activité normale et l'activité paroxystique. La figure 1.4 illustre schématiquement la dynamique symptomatique clinique d'une crise partielle [36]. On remarque qu'en son début, la crise n'est pas toujours accompagnée de signes cliniques : la zone épileptogène est dite alors cliniquement muette.

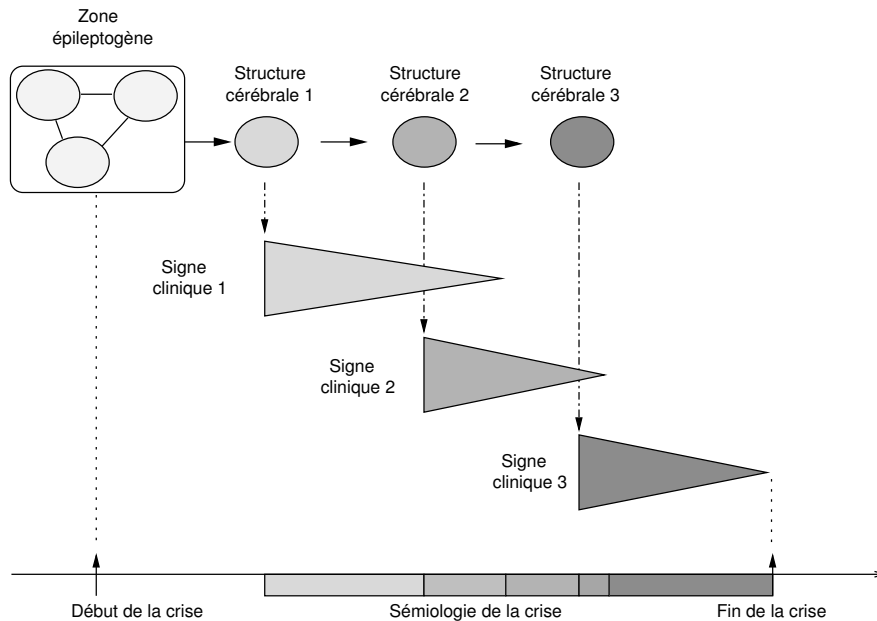


FIG. 1.4: *Dynamique de la symptomatologie clinique critique des épilepsies partielles.*

L'analyse des signaux EEG de profondeur permet de repérer, grâce à l'identification des modifications morphologiques dans le tracé, des structures appartenant à la zone épileptogène et des interactions entre ces structures. La sémiologie complète cette information.

L'organisation des crises, autour d'une zone épileptogène (siège initial des décharges critiques) et d'une zone de propagation, dépasse le modèle d'une organisation « en foyer » et de propagation isotropique aléatoire de la décharge dans le volume cérébral alentour. L'idée est que l'origine et la propagation des décharges paroxystiques dépend d'une distorsion pathologique de réseaux anatomo-fonctionnels préexistants et rendus épileptogènes. Elles peuvent donc résulter d'une or-

ganisation complexe.

L'exploration SEEG et les notions de zones lésionnelle, irritative, et épileptogène, dans le cas particulier du lobe temporal sont détaillées dans l'annexe 2.

1.3.4 Relation entre EPIC et crises dans les épilepsies partielles

La relation entre les EPIC et les crises reste mal connue bien que ces deux types d'activité paroxystique soient pris en compte qualitativement dans l'analyse visuelle des signaux EEG. Il est indiscutable que cliniquement, une meilleure compréhension de cette relation apporterait un complément significatif dans le diagnostic préchirurgical, et plus généralement dans le diagnostic des épilepsies partielles.

Deux hypothèses contradictoires sont présentes dans la littérature [6] : la première considère les EPIC comme des événements excitateurs dégénérant en crises, la seconde conçoit au contraire les EPIC comme des phénomènes inhibiteurs retardant la survenue des crises. La première hypothèse est la plus ancienne [37]. Les décharges critiques sont considérées comme un renforcement ou une accélération de l'activité paroxystique intercritique. Toutefois, au cours des années 1980 et avec le stockage et le traitement informatique des données EEG intercritiques [38], cette relation de causalité temporelle EPIC-crise a été remise en cause. Des travaux ont montré que la densité d'EPIC a plutôt tendance à décroître [39] avant les crises et à augmenter après les crises [40], confortant l'hypothèse d'un rôle potentiel des EPIC dans la réduction de la susceptibilité aux crises ou plus généralement dans le processus d'inhibition des crises [41].

L'hypothèse inhibitrice des EPIC est fortement soutenue actuellement [42] et confortée dans des modèles animaux [43] : l'altération de ce système inhibiteur, se traduisant par une diminution précritique du nombre d'EPIC, expliquerait l'apparition des crises. Après la crise, le système inhibiteur bénéficiant d'un déséquilibre favorable, par épuisement du système excitateur, retrouverait son rôle.

La raison pour laquelle la relation EPIC-crise reste une question toujours ouverte est liée au problème de la mise en correspondance de phénomènes électrophysiologiques hétérogènes. La SEEG est une méthode particulièrement bien adaptée pour aborder ce problème : chez un patient donné, l'exploration effectuée durant une longue période (plusieurs jours, 24 heures / 24) fournit des signaux intercritiques et critiques enregistrés à partir des mêmes structures. Ainsi, plusieurs questions se posent naturellement : comment caractériser objectivement les EPIC ? Comment caractériser les crises ? Quelle distance choisir pour comparer des processus dont les descripteurs morphologiques et temporels sont différents ?

L'objectif de ce travail est de répondre à la première question en développant une méthode permettant d'analyser et de caractériser l'activité paroxystique intercritique reflétée dans les

enregistrements intra-cérébraux.

1.4 Les événements paroxystiques intercritiques (EPIC)

Un EPIC est le reflet, sur le signal EEG, de l'activation, dans une fenêtre de support temporel court, d'une population ou de plusieurs populations de neurones distantes dont l'activité se synchronise, à la fois en « intra population » et en « inter populations ».

1.4.1 La genèse des activités épileptiformes (AE)

Comme déjà mentionné (voir section 1.2.2), certains neurones appartenant au tissu épileptique possèdent deux caractéristiques particulières :

- une caractéristique « intrinsèque » liée à des propriétés biochimiques membranaires qui les rendent hyperexcitables.
- une caractéristique « réseau » permettant à des ensembles distants de neurones de se synchroniser par des connexions facilitées.

Au niveau cellulaire, l'hyperexcitabilité neuronale se traduit, en réponse à une excitation, par des séquences de dépolarisations paroxystiques (« paroxysmal depolarizing shift » ou PDS, [44]). Les connexions anormalement développées à l'origine de la synchronisation s'effectuent par le biais de synapses mais aussi par des mécanismes non synaptiques [42]. La figure 1.5 illustre schématiquement l'effet d'une excitation sur un neurone normal (a) et sur un neurone épileptique (b). La synchronisation d'un ensemble de neurones suffisant génère une activité épileptiforme extracellulaire (c) (figure modifiée d'un enregistrement simultané intra et extracellulaire dans un neurone pyramidal du cortex pyriforme [45]).

Sur le signal recueilli par un capteur, les dépolarisations membranaires synchrones au sein d'une population de neurones hyperexcitables vont se traduire par une activité transitoire typique souvent appelée « activité épileptiforme ». Dans la suite de ce document, nous retiendrons cette terminologie pour désigner les événements paroxystiques monovoie.

1.4.2 Caractérisation des EPIC

Un EPIC observé dans un signal EEG multivoies correspond à l'apparition sur 1 ou sur n voies, de respectivement, une ou n activités épileptiformes dont les instants de début (si $n > 1$) sont contenus dans une même fenêtre de support temporel court. La caractérisation clinique des EPIC repose sur leur densité, leur morphologie, et leur topographie.

La densité horaire estimée sur un groupe standard d'électrodes SEEG (100 capteurs par exemple) varie suivant les patients de quelques centaines à plusieurs milliers par heure [46].

Morphologiquement les activités épileptiformes sont constituées d'une séquence de deux morphotypes élémentaires : une forme pointue bi, tri ou multiphasique et une forme monophasique

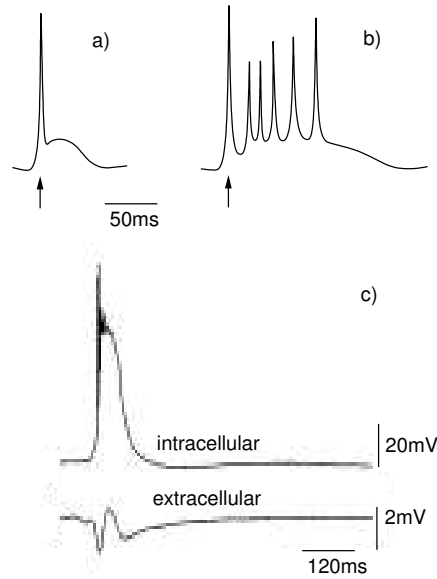


FIG. 1.5: *Hyperexcitabilité intrinsèque du neurone épileptique et genèse d'une activité épileptiforme (AE). a) Neurone sain. b) Neurone épileptique. c) La genèse d'une activité épileptiforme extracellulaire par synchronisation d'une population de neurones épileptiques.*

plus lente. La forme pointue correspond à la dépolarisation synchrone d'une population de neurones et la forme monophasique lente correspond au régime de repolarisation. La morphologie "pointe et onde-lente" (spike and slow-wave) constitue un arrangement fréquent de ces deux formes élémentaires.

Pour un EPIC donné, la distribution des AE sur un sous-ensemble des voies donne la topographie de cet EPIC.

1.4.3 Dynamique spatio-temporelle des EPIC

Les connexions anatomo-fonctionnelles, éventuellement facilitées, entre certaines structures d'une région cérébrale donnée engendrent des distributions non-aléatoires des activités épileptiformes (AE) dans l'espace des structures et dans le temps. Ceci amène à postuler l'existence d'une organisation sous-jacente (dépendante du patient) à identifier et à analyser (la zone irritative et ses modes d'activation). Cette organisation se manifeste dans les signaux EEG de profondeur par des dynamiques spatio-temporelle brèves et semblant souvent reproductibles [35]. L'inspection visuelle de l'activité intercritique repose sur un modèle d'implication inverse dans lequel :

- la co-activation fréquente d'un ensemble de structures traduit des connexions conjointes anormalement renforcées,
- une chronologie dans l'activation d'un des sous-ensembles de structures traduit une relation d'ordre temporel d'implication qui peut être causale.

L'analyse visuelle des données intercritiques est souvent fastidieuse. Si une co-activation est aisée à déterminer pour un expert (morphologie contrastée de l'EPIC par rapport à l'activité de fond), l'estimation de sa fréquence, en revanche, est plus difficile à effectuer. Elle nécessite de retrouver, visuellement et sur de longues périodes d'enregistrement, les séquences d'activation similaires à celle recherchée.

La figure 1.6 présente les signaux EEG de profondeur enregistrés dans 10 structures distantes (S1, ...S10). La zone irritative contient 9 structures sur les 10 observées (pas d'AE dans S6). Des AE apparaissent de manière isolées ou par bouffées sur des sous-ensembles de voies, formant 10 EPIC. L'analyse visuelle permet de dégager 4 modes (1,2,3,4) d'activation des structures sur cet ensemble d'EPIC.

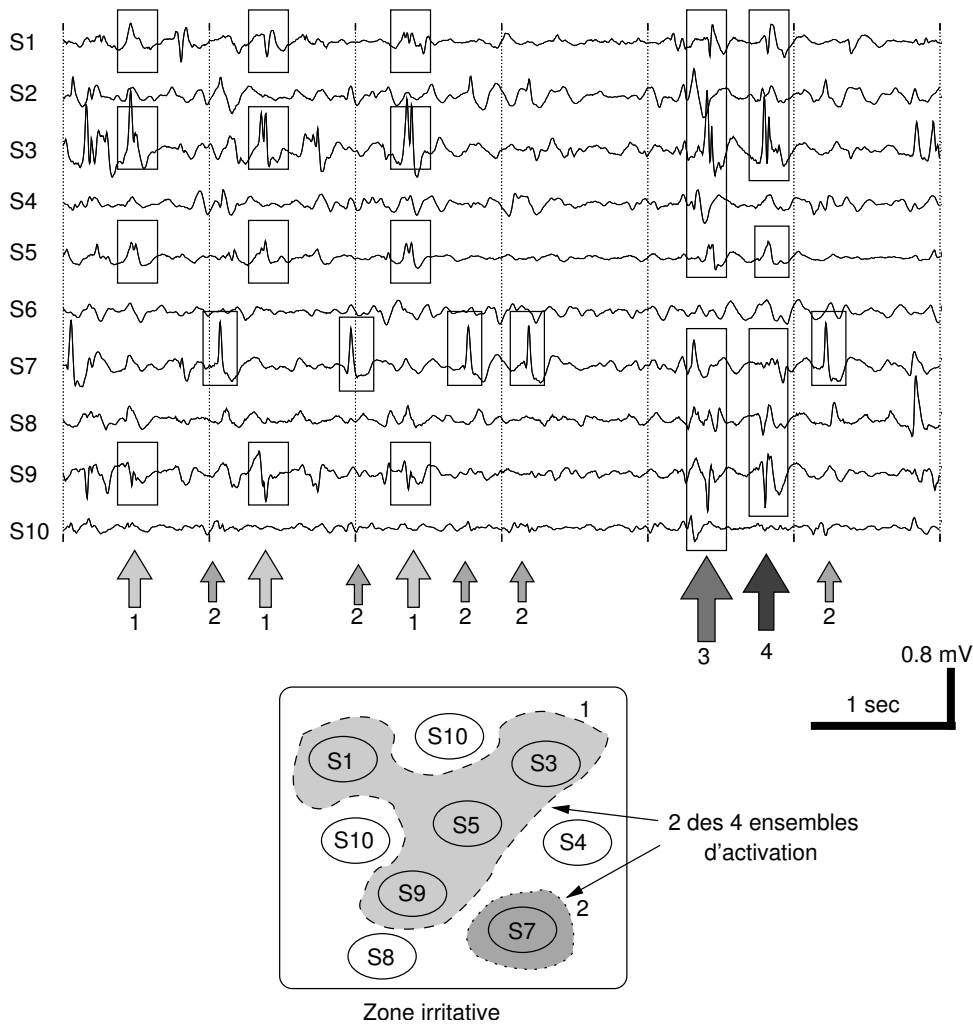


FIG. 1.6: Zone irritative et ensembles d'activation.

Cet enregistrement de 6 secondes met en évidence, sur une courte durée, la complexité et la

diversité des dynamiques paroxystiques intercritiques. Une inspection visuelle quantitative sur de longues périodes (15 minutes par exemple) d'enregistrements est fastidieuse et s'expose à des biais liés notamment à la fatigue de l'observateur. D'autre part, seule une approche statistique descriptive peut permettre de résumer quantitativement la grande quantité d'information contenue dans ces signaux. Les travaux décrits dans ce document ont précisément pour objectif de contribuer à une telle approche en proposant une méthodologie d'analyse des signaux SEEG intercritiques.

1.5 Problème posé, formalisation, et méthode proposée

Dans ce problème, on considère un ou plusieurs enregistrements SEEG par patient. Si les structures explorées sont au nombre de N , le montage de référence comptera également N voies. Le signal enregistré par le capteur correspondant à la voie k reflète l'activité électrique de la structure cérébrale S_k , $k = 1, \dots, N$. La section 1.5.1 présente le problème et les objectifs cliniques. Une formalisation en est donnée dans la section 1.5.2. La méthodologie d'analyse, composée de 4 étapes, est ensuite proposée dans la section 1.5.3.

1.5.1 Position du problème

Rappelons que les EPIC sont caractérisés, dans un enregistrement SEEG, par l'apparition quasi-simultanée d'activités épileptiformes sur des sous-ensembles de voies. La chronologie d'activation (en un sens statistique) peut aller d'une parfaite synchronisation à un ordonnancement temporel complet, en passant par des ordonnancements partiels au sein des structures co-activées. La figure 1.7 illustre à partir d'un signal multivoies, l'existence de chronologies d'activation.

Compte tenu de la diversité des types de co-activation et de la brièveté des temps de propagation ([47], [21]), l'organisation spatio-temporelle est difficile à exploiter visuellement à des fins cliniques. L'analyse systématique et automatique des enregistrements SEEG de longue durée devrait permettre de caractériser plus objectivement les modes d'activation des EPIC.

L'objectif de cette thèse est de participer à l'identification des sous-ensembles de voies impliquées, de manière reproductible, dans la génération des EPIC, en analysant statistiquement les co-occurrences, éventuellement ordonnées temporellement, des activités épileptiformes formant ces EPIC.

La méthode proposée doit permettre, à partir des signaux SEEG, de résoudre les 4 problèmes suivants :

1. Détecter automatiquement les activités épileptiformes.
2. Former les EPIC en recherchant des co-occurrences entre activités épileptiformes sur un nombre minimum N_{min} de voies fixé par l'utilisateur ($N_{min} \geq 1$).

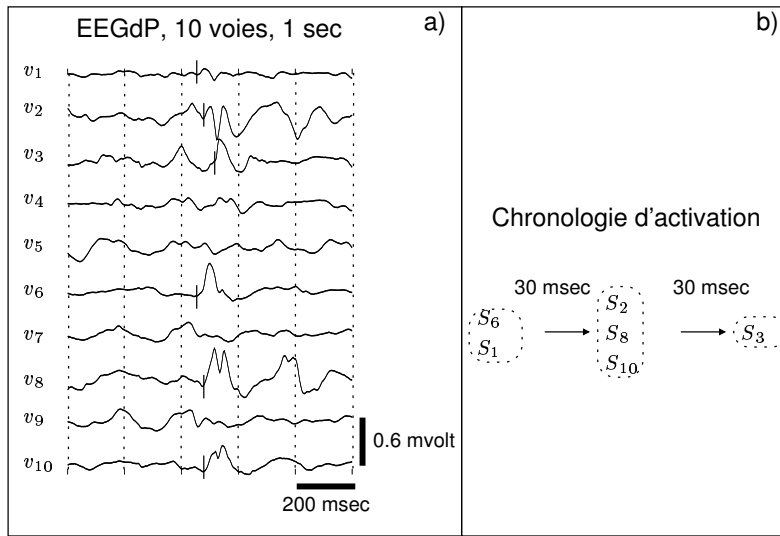


FIG. 1.7: *Chronologie d'activation d'un EPIC. L'activité électrique de 6 parmi 10 structures cérébrales distantes reflète des activités épileptiformes quasi-synchrones (a) dont l'activation est extrêmement brève (60 msec). L'analyse de la chronologie d'activation peut révéler une propagation (b). Dans cet exemple, les instants d'occurrence des activités épileptiformes apparaissant dans les voies 1, 2, 3, 6, 8, et 10 sont reliés par une relation d'ordre partielle (égalité pour $\{1, 6\}$ et $\{2, 8, 10\}$).*

3. Isoler les sous-ensembles de voies conjointement, fréquemment, et significativement impliquées par des EPIC.
4. Étudier l'ordonnancement temporel parmi ces sous-ensembles de voies.

La formalisation du problème, les notations, et la méthode proposée répondant à ces objectifs sont décrites dans les sections suivantes.

1.5.2 Formalisation du problème

La formalisation du problème résulte d'une mise en correspondance entre une modélisation « externe » des signaux observés et une modélisation fondée sur l'existence a priori d'EPIC dans les signaux SEEG. Dans ce contexte, les 4 problèmes 1, 2, 3, 4 précités sont formellement exprimés. Un exemple sur signaux réels illustre les différentes étapes de la méthodologie proposée.

1.5.2.1 Modélisation « externe » des signaux observés

Considérons un enregistrement SEEG à temps discret de durée T : $V(t) = [v_1(t)v_2(t) \dots v_N(t)]^\dagger$, $v_k(t) \in \mathbb{R}$, $t = \{0, 1/F_e, \dots, T - 1/F_e\}$, $k = 1, \dots, N$. F_e est la fréquence d'échantillonnage, N est le nombre de structures cérébrales explorées, et \dagger désigne l'opérateur de transposition. Le signal $v_k(t)$ observé sur la voie k peut être modélisé par la superposition d'une activité de fond $b_k(t)$ et d'un nombre n_k aléatoire (dépendant de k) d'activités épileptiformes $e_{k,i}(t)$, $i = 1, \dots, n_k$ de

durées $d_{k,i}$ apparaissant aux instants $\tau_{k,i}$ constituant pour $k = 1, \dots, N$, N processus ponctuels aléatoires notés $\tau_{k,\cdot}$.

$$\begin{bmatrix} v_1(t) \\ \vdots \\ v_k(t) \\ \vdots \\ v_N(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_1(t) + \sum_{i=1}^{n_1} e_{1,i}(t - \tau_{1,i}) \\ \vdots \\ b_k(t) + \sum_{i=1}^{n_k} e_{k,i}(t - \tau_{k,i}) \\ \vdots \\ b_N(t) + \sum_{i=1}^{n_N} e_{N,i}(t - \tau_{N,i}) \end{bmatrix}$$

Les suites $\tau_{k,\cdot}$, $k = 1, \dots, N$ sont telles que :

- sur chaque voie, la durée $d_{k,i}$ est inférieure à $\tau_{k,i+1} - \tau_{k,i}$. Cette hypothèse correspondant au non recouvrement temporel de deux activités épileptiformes consécutives sur une même voie.
- sur un ensemble de voies, les suites $\tau_{k,\cdot}$ ne sont pas indépendantes statistiquement, mais tendent à se regrouper en un nombre (aléatoire) de M intervalles temporels $[\delta_j, \dots, \delta_j + d_j - 1]$, $j = 1, \dots, M$ de durées d_j aléatoires correspondant à l'apparition quasi-simultanée de $N_{min} \leq N_j \leq N$ activités épileptiformes. Les variables aléatoires d_j sont supposées (avec une probabilité élevée) majorées par une constante d quelle que soit la valeur de $N_j \geq 1$. Les $\tau_{k,i+1} - \tau_{k,i}$ sont statistiquement grands devant la constante d qui est considérée ici comme une constante à caractère descriptif, imposée par le modélisateur.

1.5.2.2 Modélisation basée sur l'existence a priori d'EPIC

En introduisant a priori l'existence de M EPIC, on peut réécrire le signal vectoriel d'observation sous la forme :

$$\begin{bmatrix} v_1(t) \\ \vdots \\ v_k(t) \\ \vdots \\ v_N(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_1(t) \\ \vdots \\ b_k(t) \\ \vdots \\ b_N(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^{n_1} e_1^j(t - \tau_1^j) \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^{n_k} e_k^j(t - \tau_k^j) \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^{n_N} e_N^j(t - \tau_N^j) \end{bmatrix}$$

où e_k^j correspond à l'unique activité épileptiforme de la voie k liée à l'EPIC j et où τ_k^j est son instant d'occurrence. Chaque e_k^j doit appartenir à un EPIC mais pour une voie k donnée et un EPIC j donné e_k^j peut ne pas exister. Ces deux modélisations permettent de poser le problème de la mise en correspondance des $\tau_{k,i}$ et des τ_k^j .

1.5.2.3 Problème posé

Le problème posé se décompose en 4 sous problèmes appelés PB1, PB2, PB3, PB4. Les deux premiers correspondent à la formation des EPIC et les deux suivants à leur analyse statistique.

PB1 : estimer indépendamment voie par voie les $\tau_{k,i}$.

PB2 : regrouper les $\tau_{k,i}$ en des ensembles $\{\tau_k^j\}$, $k \in \Delta_j \subset \{1, \dots, N\}$, $\text{cardinal}(\Delta_j) \geq N_{\min}$ sur la base d'une information faible qui est, l'intervalle de temps entre les $\tau_{k,i}$ est « important » et l'intervalle de temps entre les τ_k^j est « faible ». L'ensemble $\{\tau_k^j\}$ est appelé un *événement multivoies* (EM). L'information concernant l'activation du $j^{\text{ème}}$ événement multivoies peut être codée dans un vecteur Γ_j de taille N telle que :

$$\Gamma_{k,j} = \tau_k^j \text{ ou encore } \Gamma_{k,j} = \tau_{k,i} \text{ si } \exists i \in \{1, \dots, n_k\} \text{ tel que } \tau_{k,i} \in [\delta_j, \dots, \delta_j + d_j - 1]$$

$$\Gamma_{k,j} = 0 \text{ sinon}$$

La concaténation de tous les événements multivoies forme une matrice $\Gamma = [\Gamma_1 \dots \Gamma_j \dots \Gamma_M]$ de taille $(N \times M)$. Les Γ_j sont les vecteurs colonnes de Γ , et à j fixé, les $\Gamma_{k,j}$ sont les coordonnées du vecteur colonne correspondant.

PB3 : rechercher des sous-ensembles de voies distincts $\{w_1, \dots, w_n\} \subset \{1, \dots, N\}$, $N_{\min} \leq n \leq N$, tels que les coordonnées $\Gamma_{w_1,j}, \dots, \Gamma_{w_n,j}$ des vecteurs colonnes de Γ sont conjointement et fréquemment différentes de 0 avec une fréquence :

- supérieure à un seuil donné (des événements physiologiques trop rares ne sont pas intéressants).
- qui atteste de la non indépendance de la réalisation des AE sur $\{w_1, \dots, w_n\}$.
- significativement plus élevée que celle évaluée à l'identique pour des sur-ensembles de $\{w_1, \dots, w_n\}$, ce qui correspond à une « autonomie minimale » de l'activité conjointe du groupe de voies $\{w_1, \dots, w_n\}$.

Les ensembles qui remplissent ces conditions sont appelés des *ensembles d'activation* (EA).

PB4 : sur chaque ensemble d'activation $\{w_1, \dots, w_n\}$ retenu dans PB3, rechercher si il existe (au sens statistique) un ordonnancement total ou partiel. Les ordonnancements découverts sont appelés *séquence d'activation* (SA). Cette notion est formalisée et illustrée dans l'exemple donné ci-après (voir figure 1.8).

En résumé, la méthode proposée devra :

1. Détecter les activités épileptiformes $e_{k,i}(t)$ et estimer leurs instants d'occurrence $\tau_{k,i}$, $(k, i) \in \{1, \dots, N\} \times \{1, \dots, n_k\}$ (PB1).
2. Construire la matrice Γ (PB2).
3. Explorer Γ afin d'extraire les ensembles d'activations (PB3).
4. Examiner l'existence de séquences d'activation au sein des ensembles d'activation extraits (PB4).

Illustration sur un exemple : la figure 1.8 illustre les 4 étapes à réaliser. Un enregistrement SEEG de 6 secondes contenant 10 voies ($T = 6$ sec, $N = 10$) est présenté dans la figure 1.8-a. Cet exemple sera à nouveau utilisé dans les sections suivantes. Sur chaque voie, les instants d'occurrence de toutes les activités épileptiformes sont représentés par des traits verticaux. Suivant la voie considérée, le nombre d'activités épileptiformes présentes varie de 0 à 8. Une inspection visuelle semble indiquer que les voies 1, 3, 5, et 9 d'une part, et les voies 2 et 7 d'autre part, sont plus fréquemment et conjointement actives. Des astérisques (*) indiquent les 14 événements multivoies formés impliquant au moins une voie ($N_{min} = 1$) en moins de 200 msec ($d = 200$ ms). Ces événements sont codés dans une matrice Γ de taille 10x14. Une analyse automatique de la matrice Γ permet d'isoler les 2 ensembles d'activation $\{1, 3, 5, 9\}$ et $\{2, 7\}$ ainsi que leurs fréquences d'occurrence. L'examen des chronologies relève une séquence d'activation partielle $< 5, \{3, 9\}, 1 >$ au sein de l'EA $\{1, 3, 5, 9\}$ et une séquence d'activation stricte $< \{7\}, \{2\} >$ au sein de l'EA $\{2, 7\}$. Dans la SA partielle $< 5, \{3, 9\}, 1 >$, l'activation temporelle des voies $\{3, 9\}$ n'est pas significativement ordonnée.

1.5.3 Principe de la méthode proposée et évaluation

La méthode proposée est constituée de quatre étapes (une étape pour chacun des problèmes définis dans la section 1.5.2). Les deux premières étapes, correspondant à la formation des événements multivoies, seront détaillées dans le chapitre 2. Les deux suivantes, correspondant à l'analyse de la distribution spatio-temporelle des événements multivoies, seront décrites dans le chapitre 3. Les 4 étapes proposées dans ce travail sont brièvement évoquées dans les sections suivantes.

1.5.3.1 Détection des activités épileptiformes

L'objectif est de détecter sur chaque voie k , les n_k activités épileptiformes $e_{k,i}(t)$, $(k, i) \in \{1, \dots, N\} \times \{1, \dots, n_k\}$ et de fournir des estimations $\hat{\tau}_{k,i}$ des instants d'apparition $\tau_{k,i}$ détectés. La notation \hat{x} désigne l'estimée de x . Cette étape requiert en premier lieu, une description morphologique du signal de fond $b_k(t)$ ainsi que des activités épileptiformes $e_{k,i}(t)$ à détecter. L'objectif de cette thèse n'était pas de caractériser exhaustivement les activités observées dans des signaux SEEG afin d'optimiser les détecteurs. La forme pointue (appelée pointe) commune à « une grande partie » des activités épileptiformes de profondeur sera utilisée comme caractéristique principale des activités à détecter. Cette partie débutera par un bref rappel des différentes terminologies utilisées dans la description des EEG (de surface et de profondeur) puis conduira à une définition des propriétés morphologiques des pointes (ou séquences de pointes) à détecter. En second lieu, une brève revue des méthodes de détection de signaux transitoires utilisées en EEG de surface sera proposée. Puis, la méthode de détection utilisée dans ce travail sera décrite en détails.

La détection et la datation des instants d'occurrence des activités épileptiformes est inévi-

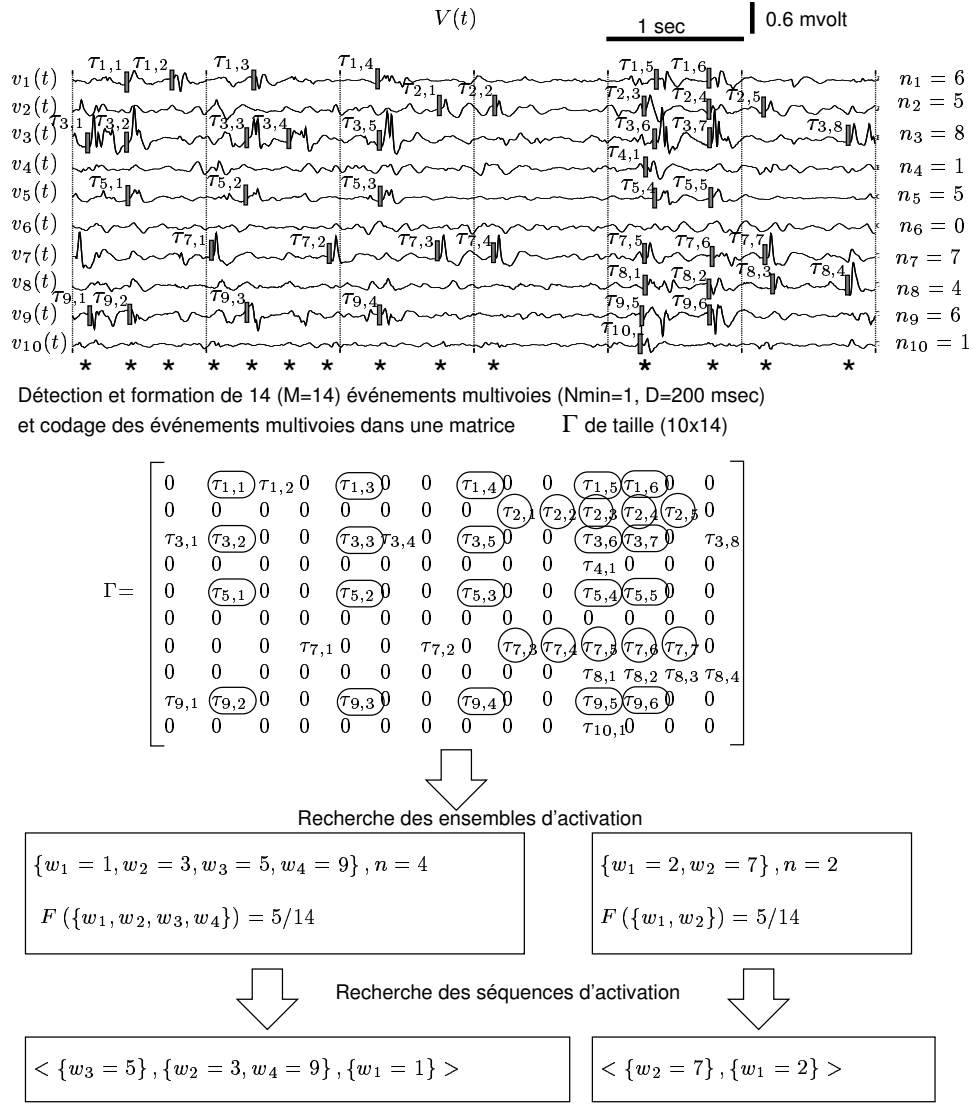


FIG. 1.8: Formalisation du problème d'analyse de la distribution spatio-temporelle des EPIC dans des signaux EEG de profondeur. $F\{1, 3, 5, 9\}$ désigne la fréquence de l'ensemble d'activation $\{1, 3, 5, 9\}$.

tablement accompagnées d'erreurs de décision et d'estimation. Ces erreurs, qui auront une incidence sur les trois étapes suivantes, sont formellement définies ci-dessous. Ces erreurs sont de trois types : les non-détections (ND), les fausses-alarmes (FA), et la variabilité temporelle de détection (VTD). Cette dernière correspond à la fluctuation statistique des instants d'occurrence estimés par rapport aux instants d'occurrence « vrais » (de référence).

En conséquence nous considérons, sur chaque voie k :

- la probabilité de détection vraie (Pdv_k) et la probabilité de non-détection ($Pnd_k = 1 - Pdv_k$).
- le taux de fausse-alarme ou espérance mathématique du nombre de fausses-alarmes par unité de temps (Tfa_k).
- la variabilité temporelle de détection VTD_k .

Après application de la procédure de détection monovoie, considérons que \hat{n}_k activités épileptiformes aient été détectées sur la voie k avec les instants d'occurrence estimés $\hat{\tau}_{k,i_e}$, $(k, i_e) \in \{1, \dots, N\} \times \{1, \dots, \hat{n}_k\}$. L'ensemble des instants d'occurrence vrais τ_{k,i_v} , $(k, i_v) \in \{1, \dots, N\} \times \{1, \dots, n_k\}$ étant supposé, il doit permettre de créer la partition $\{1, \dots, \hat{n}_k\} = I_{FA} \cup I_{DV}$ des \hat{n}_k détections ou I_{FA} est l'ensemble des indices k correspondant aux fausses-alarmes et I_{DV} correspondant aux détections vraies.

La règle de partitionnement adoptée est la suivante. Pour une voie k , et pour une fenêtre de validation W_k (fenêtre de tolérance) de faible largeur, une détection estimée $\hat{\tau}_{k,i_e}$ sera dite détection vraie (DV), c'est à dire $i_e \in I_{DV}$, si il existe deux valeurs $(i_v, i_e) \in \{1, \dots, n_k\} \times \{1, \dots, \hat{n}_k\}$ telles que la valeur $\tau_{k,i_v} - \hat{\tau}_{k,i_e}$ vérifie : $|\tau_{k,i_v} - \hat{\tau}_{k,i_e}| \leq \frac{W_k}{2}$ ($|\cdot|$ désigne la valeur absolue). Une détection sera dite fausse-alarme (FA) sinon, c'est à dire $i_e \in I_{FA}$. Le nombre de détections vraies, cardinal de I_{DV} , et le nombre de fausses-alarmes, cardinal de I_{FA} , seront notés NDV_k et NFA_k .

Dans ces conditions peuvent être estimées :

- la probabilité de détection vraie Pdv_k , estimée par :

$$\hat{Pdv}_k = \frac{NDV_k}{n_k}$$

- le taux de fausse-alarme Tfa_k (nombre de FA/seconde), estimé par :

$$\hat{Tfa}_k = \frac{NFA_k}{T} F_e$$

- la variabilité temporelle de détection VTD_k , estimée par :

$$\widehat{VTD}_k = \sqrt{\frac{1}{NDV_k - 1} \sum_{l=1}^{NDV_k} (\varepsilon_k(l) - \bar{\varepsilon}_k)^2}$$

où les $\varepsilon_k(l)$ constituent l'ensemble :

$$\{\varepsilon_k(1), \dots, \varepsilon_k(l), \dots, \varepsilon_k(NDV_k)\} = \bigcup_{\substack{1 \leq i_v \leq n_k \\ 1 \leq i_e \leq \hat{n}_k \\ |\tau_{k,i_v} - \hat{\tau}_{k,i_e}| \leq \frac{W_k}{2}}} (\tau_{k,i_v} - \hat{\tau}_{k,i_e})$$

et $\bar{\varepsilon}_k$ correspond à la moyenne arithmétique sur la voie k de l'ensemble $\{\varepsilon_k(1), \dots, \varepsilon_k(l), \dots, \varepsilon_k(NDV_k)\}$.

Dans le but d'apprécier ces erreurs de décision et d'estimation, des simulations ont été réalisées dans lesquelles des activités épileptiformes annotées par l'expert sont substituées, suivant des scénarios déterminés, à une activité EEG de fond elle même simulée. Dans la pratique, la variabilité temporelle de détection est la plus délicate (parmi les trois types d'erreurs) à estimer car elle suppose connus « exactement » les τ_{k,i_v} sur des signaux $v_k(t)$ de référence (ce qui n'est pas le cas dans notre application). L'estimation de Pdv_k et de Tfa_k étant plus robuste à de faibles incertitudes sur les τ_{k,i_v} si celles-ci sont faibles par rapport à la largeur de fenêtre de validation. Une procédure particulière d'estimation de la VTD sera présentée dans ce document.

La figure 1.9 illustre ces différentes sources d'erreurs. Les valeurs $\Delta\tau_k$ désignent des intervalles temporels de confiance déterminés d'après le calcul de \widehat{VTD}_k .

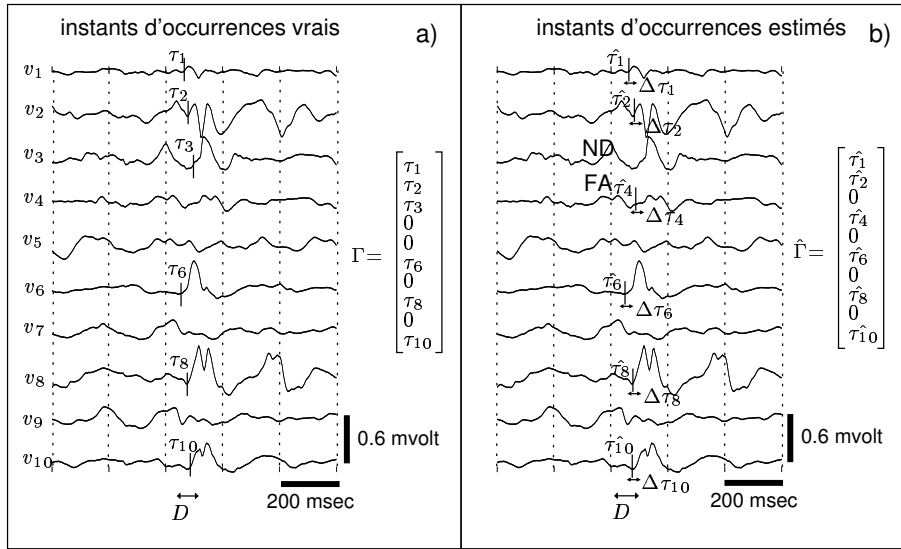


FIG. 1.9: Différents types d'erreurs d'estimation intervenant dans la détection des instants d'occurrence des activités épileptiformes dans des signaux SEEG. La figure a) présente les instants de détection vrais, d'un événement multivoie impliquant 6 des 10 voies en moins de 60 msec. La figure b) illustre les trois erreurs d'estimation possibles : une ND sur v_3 , une FA sur v_4 , une variabilité temporelle d'estimation $\Delta\tau_k$ sur chaque voie 1, 2, 4, 6, 8, 10.

1.5.3.2 Formation des événements multivoies

L'objectif de cette étape est d'estimer les \widehat{M} intervalles temporels $[\widehat{\delta}_j, \dots, \widehat{\delta}_j + \widehat{d}_j - 1]$, $j = 1, \dots, \widehat{M}$ dans lesquels les instants d'activation $\widehat{\tau}_{k,i}$ prennent leurs valeurs puis de stocker ces valeurs dans un vecteur $\widehat{\Gamma}_j$. Deux paramètres sont utilisés pour cela : une fenêtre temporelle D (fixée idéalement proche de d) et un nombre appelé N_{min} correspondant au nombre minimum de $\widehat{\tau}_{k,i}$ co-occurents au sein de cette fenêtre temporelle. Une méthode développée au cours de cette thèse et une méthode proposée dans la littérature [48] seront présentées puis comparées sur la base de simulations. Dans ces simulations, les $\widehat{\tau}_{k,i}$ seront générés suivant des scénarios probabilistes dans lesquels pourront intervenir des FA et des ND.

1.5.3.3 Recherche des ensembles d'activation

Seule l'information spatiale contenue dans la matrice $\widehat{\Gamma}$ est exploitée pour la recherche des EA. Idéalement (en absence d'erreurs), une matrice B de booléens de taille $N \times M$ peut être définie telle que $B_{k,j} = 1$ si $\Gamma_{k,j} \neq 0$, $(k, j) \in \{1, \dots, N\} \times \{1, \dots, M\}$ et $B_{k,j} = 0$ sinon. En tenant compte des fausses-alarmes (FA) et des non-détections (ND) éventuelles, les \widehat{B}_j (correspondant à la matrice $\widehat{\Gamma}$) s'écrivent $\widehat{B}_j = B_j \oplus E_j$, où la coordonnée aléatoire booléenne $E_{k,j}$ est statistiquement liée à $B_{k,j}$ par les lois conditionnelles de non-détection et de fausse-alarme $P(E_{k,j} = 1/B_{k,j} = 1) = Pnd_k$ et $P(E_{k,j} = 1/B_{k,j} = 0) = Pfa_k$, et où \oplus désigne l'addition modulo 2. Pfa_k est liée au taux de fausse-alarme Tfa_k par la relation $Pfa_k = D \times Tfa_k$. La valeur D est la largeur de la fenêtre de formation des événements multivoies supposée telle que la probabilité d'y obtenir plus d'une fausse-alarme est faible.

Les vecteurs colonnes \widehat{B}_j sont ici assimilés à des réalisations indépendantes d'un vecteur aléatoire $\underline{X} = [X_1, \dots, X_N]^T$ de coordonnées aléatoires à valeurs dans $\{0, 1\}$. Pour extraire automatiquement les ensembles d'activation, la méthode proposée est de rechercher des sous-ensembles de coordonnées $\{w_1, \dots, w_n\}$ pour lesquels les trois conditions suivantes (évoquées dans 1.5.2) sont remplies :

C1 : la probabilité de co-occurrence des événements $\{X_{w_1} = 1\}, \dots, \{X_{w_n} = 1\}$ est supérieure ou égale à un seuil λ ($\lambda = 0.1$ par exemple) :

$$P(X_{w_1} = 1, \dots, X_{w_n} = 1) \geq \lambda, \lambda \in [0, 1]$$

C2 : la probabilité de co-occurrence des événements $\{X_{w_1} = 1\}, \dots, \{X_{w_n} = 1\}$ est notablement supérieure à sa valeur calculée sous l'hypothèse d'indépendance intervalles :

$$P(X_{w_1} = 1, \dots, X_{w_n} = 1) \gg \prod_{i=1}^n P(X_{w_i} = 1)$$

C3 : la probabilité conditionnelle $P(X_i = 1/X_{w_1} = 1, \dots, X_{w_n} = 1), \forall i \notin \{w_1, \dots, w_n\}$, est

faible devant 1 :

$$\frac{P(X_i = 1, X_{w_1} = 1, \dots, X_{w_n} = 1)}{P(X_{w_1} = 1, \dots, X_{w_n} = 1)} \leq 1 - \eta, \eta \in [0, 1]$$

C1 limite l'espace de recherche aux ensembles de voies dont la fréquence n'est pas trop faible. Le test d'indépendance subit par les EA lors de C2, permet d'exclure les EA qui pourraient être causés par des associations entre activités épileptiformes et fausses-alarmes. L'inégalité peut-être testée en introduisant des intervalles de confiance pour chacun des deux membres. C3 confère une forme « d'homogénéité et de complétude » (on n'oublie aucune des structures collaboratrices importantes) à l'activité des structures cérébrales S_{w_1}, \dots, S_{w_n} , ce qui peut être interprété par les cliniciens comme une collaboration significative de ces structures.

Deux méthodes d'extraction des EA sont proposées dans ce document. La première méthode a été développée lors de cette thèse, la seconde repose sur des travaux présentés dans [48].

1. *La première méthode* est constituée de trois étapes (une étape par condition C_i précitée). La première étape utilise un algorithme de data-mining ([49], [50]) qui permet d'extraire efficacement, à λ fixé, tous les ensembles $\{w_1, \dots, w_n\}$, présentant des fréquences expérimentales $F(w_1, \dots, w_n) \geq \lambda \in [0, 1]$. Les ensembles qui ne remplissent pas C2 et C3 sont ensuite successivement éliminés au cours de la deuxième et de la troisième étape.
2. *La seconde méthode*, est constituée de deux étapes. Lors de la première étape, C1 et C2 sont traitées conjointement (C2 est testée ici en utilisant une statistique qui suit une loi du χ^2 [48]). C3 est testée secondairement.

A l'issue de l'une ou l'autre de ces deux méthodes d'analyse, les EA extraits sont représentés automatiquement sous la forme d'un graphe orienté, selon leurs relations d'inclusion et de leurs fréquences d'occurrences. A titre d'illustration, la figure 1.10 présente les EA extraits du segment de SEEG présenté précédemment dans la figure 1.8.

1.5.3.4 Recherche des séquences d'activation

Pour un ensemble d'activation donné $EA = \{w_1, \dots, w_n\}$ de fréquence d'occurrence $F(EA)$, une nouvelle matrice γ^{EA} de taille $n \times m$, $m = F(EA) \times \widehat{M}$, est définie comme suit : $\gamma_{l,q}^{EA} = \widehat{\Gamma}_{w_l, u_q}$, $(l, q) \in \{1, \dots, n\} \times \{1, \dots, m\}$. Cette nouvelle matrice ne compte désormais plus de valeurs nulles. La recherche de chronologie d'activation au sein de l'EA formé sera menée en utilisant des tests statistiques paramétriques et non-paramétriques. L'identification de chronologies d'activation sera représentée sous forme de graphes acycliques orientés. Des délais, traduisant une relation d'ordre partiel sur EA, pourront enrichir la représentation graphique.

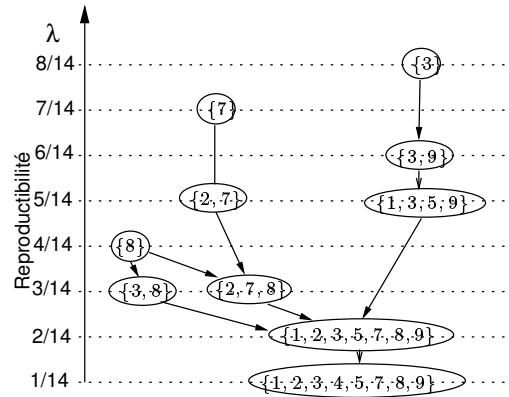


FIG. 1.10: *Analyse de la distribution spatiale des EPIC. Les 14 événements multivoies ultérieurement formés sont analysés. Les dix EA extraits ainsi que leurs relations d'inclusion sont présentés sous forme de graphes orientés en fonction de leurs fréquences d'occurrences. Le graphe compte deux branches correspondant aux deux EA {1, 3, 5, 9} et {2, 7} identifiés visuellement.*

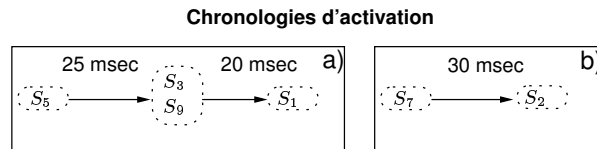


FIG. 1.11: *Analyse de l'organisation temporelle des EPIC. Une analyse systématique des chronologies d'activation au sein des deux EA {1, 3, 5, 9} et {2, 7} formés lors de l'analyse spatiale, permet d'extraire (si elles existent significativement) les séquences d'activation les plus reproductibles respectivement représentées dans les encadrés a) et b).*

La figure 1.11 présente la séquence d'activation partielle $\langle 5, \{3, 9\}, 1 \rangle$ et à la séquence stricte $\langle \{7\}, \{2\} \rangle$ extraitent du signal SEEG présenté dans la figure 1.8.

Chapitre 2

Détection des Événements Paroxystiques InterCritiques

2.1 Structure de détection des événements multivoies

La formation des événements multivoies est réalisée suivant une structure décentralisée dont un schéma est proposé dans la figure 2.1. Les activités épileptiformes sont détectées, voie par voie, dans un premier temps. Puis, des règles de décisions identifient des ensembles de $\hat{\tau}_{k,i}$ co-occurents sur une fenêtre temporelle de courte durée. Les instants d'occurrence correspondant sont finalement enregistrés dans des vecteurs qui, concaténés les uns aux autres, forment la matrice $\hat{\Gamma}$. Dans la figure 2.1, on notera que les $\hat{\tau}_{k,i}$, correspondant aux détections monovoie, peuvent être des fausses-alarmes.

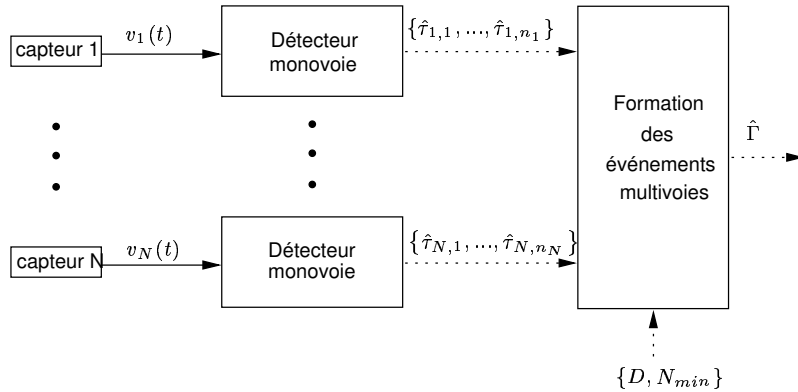


FIG. 2.1: *Structure de formation décentralisée des événements multivoies*

Ce chapitre présente la structure complète de la méthode de formation des événements multivoies en distinguant la détection monovoie des activités épileptiformes et la formation des événements multivoies. Dans les deux cas, les méthodes proposées ont été évaluées sur simulation dans le but d'apprécier l'effet des 3 types d'erreurs possibles (fausse-alarme, non-détection, variabilité temporelle de détection).

2.2 Détection des activités épileptiformes

Les méthodes de détection des activités épileptiformes doivent, dans l'idéal détecter, chaque transition d'une "activité de fond" vers une "activité épileptiforme" et estimer l'instant de transition correspondant. La construction de telles méthodes doit s'appuyer sur certaines hypothèses a priori portant sur la morphologie (exprimée dans le domaine temporel ou dans le domaine fréquentiel) des activités pré-transition et post-transition.

Cette section est construite en quatre parties. La première (section 2.2.1) présente rapidement l'origine de la classification des activités observées en EEG de surface. Ces définitions seront ensuite réutilisées pour caractériser morphologiquement les activités épileptiformes recherchées dans des signaux de profondeur. Dans la seconde partie (section 2.2.2), une revue succincte des types de méthodes de détections appliquées aux EEG de surface est proposée. La méthode de détection utilisée est décrite dans la section 2.2.3. L'évaluation des performances de cette méthode est présentée lors de simulations (section 2.2.4).

2.2.1 Caractérisation des activités épileptiformes observées dans des signaux EEG de surface et de profondeur

2.2.1.1 Description des activités observées en EEG de surface

Les premières terminologies employées dans l'analyse de l'EEG ont été proposées au cours des années 1960-1970 lors de commissions internationales de spécialistes ([51], [52], [53]). Au cours de la commission de 1961, l'onde (wave) est proposée comme composante fondamentale de l'EEG. Une première définition, évasive, est alors donnée : « *a Wave is any single transient change of potential difference in the EEG* ». Une onde a schématiquement une forme triangulaire et est définie par une amplitude, une durée, et une polarité.

Cette définition, bien que peu précise, a permis de définir une activité comme étant une séquence d'ondes. Quand les ondes qui forment une activité ont une amplitude et une durée homogènes, le terme de rythme est alors utilisé. Ces rythmes, classés suivant la bande de fréquence qu'ils recouvrent, sont désignés par des lettres grecques. Cinq rythmes, dont les bandes de fréquences couvrent le domaine de fréquence de l'EEG, ont ainsi été proposés : les rythmes delta ($< 4\text{Hz}$), theta ($4\text{Hz}-8\text{Hz}$), alpha ($8\text{ Hz}-13\text{Hz}$), beta ($13\text{Hz}-30\text{Hz}$), et gamma ($> 30\text{Hz}$).

Dans le contexte de l'épilepsie, ces terminologies ont ensuite conduit à une meilleure définition morphologique des activités de fond appelées *background activity*, et des activités transitoires intercritiques appelées *epileptiform activity*.

L'activité de fond est définie pragmatiquement comme celle qui sépare deux périodes d'activité épileptiforme et il est admis que l'activité épileptiforme peut se distinguer visuellement de

l'activité de fond. Ne sont pas rapportés ici les travaux conjecturant qu'une analyse de l'activité de fond intercritique pourrait être discriminante relativement à l'épilepsie.

Une activité épileptiforme est constituée de 3 ondes élémentaires appelées : pointe, onde pointue, et onde lente. Seuls certains arrangements de ces trois types d'ondes sont jugés épileptiformes [53] : « *Epileptiform activity include spikes and sharp waves, alone or accompanied by slow waves, occurring singly or in bursts lasting at most a few seconds* ». Le terme activité épileptiforme (*epileptiform activity*) est employé dans la littérature pour désigner les activités transitoires intercritiques. Voici les définitions [53] alors données des trois ondes élémentaires formant les activités épileptiformes (AE) :

- Une pointe (spike) se distingue par son amplitude significativement plus élevée que celle de l'activité de fond. Elle est caractérisée par un sommet pointu et une durée de 20 à 70 msec.
- Une onde pointue (sharp wave) se distingue également par son amplitude plus élevée de l'activité de fond, et est caractérisée par un sommet pointu et une durée de 70 à 200 msec. Le seuil (sur l'échelle des durées) de séparation entre pointe et onde pointue est arbitraire selon les auteurs du glossaire.
- Une onde-lente (slow-wave) est d'amplitude plus faible relativement à la pointe ou à l'onde pointue et sa durée est comprise entre 250 msec et 1 sec. Une onde-lente n'est jugée épileptique que si elle accompagne une pointe ou une onde pointue.

Des représentations schématiques de ces trois ondes élémentaires et de certaines séquences possibles sont présentées dans la figure 2.2.

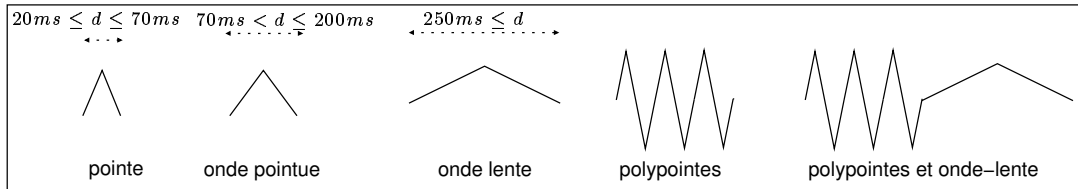


FIG. 2.2: Morphologie des 3 ondes élémentaires de l'EEG de surface et de deux arrangements possibles de ces trois ondes [53]. La polarité des ondes étant choisie ici arbitrairement.

Ces appellations, présentées dans un glossaire, ont eu la vertu d'uniformiser les terminologies à employer dans les publications scientifiques internationales et dans la pratique clinique. Les auteurs reconnaissent toutefois eux-mêmes que ces définitions sont parfois imprécises et arbitraires.

En effet, ces définitions, bien que globalement acceptées ne sont pas univoques entre experts. Pour illustrer cette variabilité d'appréciation inter-experts, deux études rapportant un nombre important de cas sont présentées ci-dessous. Dans la première étude (1), les auteurs s'interrogent sur la justification d'une distinction entre pointe et onde lente. Dans la seconde étude (2), les

auteurs déplorent le manque d'intérêt accordé aux ondes lentes alors que de nombreux travaux concernent les pointes ou les ondes pointues.

1) La première étude propose de caractériser qualitativement [54] la morphologie, l'amplitude, la polarité, et la durée des ondes constituant 600 activités épileptiformes observées chez 100 patients épileptiques. Selon les auteurs, la distinction entre pointe et onde pointue n'est pas justifiée car ces ondes transitoires sont la conséquence d'une même cause : *“both transients obviously originated from the same focus of epileptogenicity”*. Les auteurs proposent l'utilisation unique du terme pointe, en précisant toutefois sur des critères morphologiques que les AE peuvent apparaître suivant cinq formes : les pointes monophasique, les pointes biphasiques, les complexes pointe et onde-lente, les complexes polypointes et onde lente, les polypointes (séquence de pointes).

Les résultats de cette étude concernant 600 pointes précisent que :

- 75% des pointes (monophasique, biphasiques, polyphasiques) s'accompagnent d'une déflexion lente de 130 msec à 200 msec (déflexion assimilée à une onde lente)
- 98% des pointes ont une amplitude maximale qui dépasse l'amplitude de l'activité de fond de plus de 30%
- Dans leur ensemble, les pointes ont une durée comprise entre 9 msec et 200 msec, la durée moyenne étant de 45.06 msec.
- La polarité d'une pointe est négative dans 88 % des cas.

Ces auteurs stipulent également que des trois paramètres amplitude, polarité, et durée, le dernier est celui qui fluctue le plus d'une pointe à une autre aussi bien en intra-patient qu'en inter-patient.

2) La seconde étude concerne 694 enregistrements EEG de surface acquis chez 255 patients épileptiques [55]. Les auteurs rappellent que les ondes lentes transitoires et les ondes pointues transitoires (comprenant les pointes et ondes pointues) sont, les unes comme les autres, des marqueurs de l'épilepsie. Ces deux marqueurs peuvent apparaître séparément l'un de l'autre dans des EEG. Dans leur discussion, les auteurs remémorent (et partagent) les propos de Bullock [56] qui rappelle la séparation injustifiée entre l'analyse des AE constituées d'ondes lentes et l'analyse des AE constituées de pointes ou d'ondes pointues : *« two classes of electrical activity in the central nervous system have been known for a long time : spikes [...] and 'slow' functions [...]. Their relations to each other are still little known and an unfortunate schism persists in mutual disparagement by investigators who chiefly one class or the other »*. Ils considèrent donc que cette séparation est préjudiciable à la découverte de mécanismes épileptiques.

En conclusion, ces deux études ont été mentionnées pour illustrer la confusion qui entoure la définition des activités épileptiformes. L'absence de définitions “absolues” est en partie à l'origine des variabilités importantes entre le jugement d'experts en matière de caractérisation des activités épileptiformes [57] [58], [59]. Dans ce travail, nous allons être confrontés également au choix d'une

caractérisation des activités épileptiformes nécessaire au paramétrage du détecteur. Ce choix est a priori discutable et seuls les résultats obtenus a posteriori dans la formation des EA permettront de la valider.

2.2.1.2 Description des activités épileptiformes de profondeur

L'enregistrement de signaux intracérébraux n'étant pas un examen de routine, les travaux concernant l'analyse des activités épileptiformes sont moins nombreux en SEEG et portent généralement sur moins de patients (de l'ordre de 10 à 20). De plus, la procédure d'enregistrement SEEG étant requise principalement pour l'enregistrement des crises, l'activité intercritique est alors inévitablement moins documentée. Certains travaux fournissent quelques éléments de description morphologique des AE. Trois d'entre eux sont détaillés successivement ci-dessous.

1) Dans un article de 1978 [46] qui traite de la relation topographique entre les AE et les crises, les auteurs indiquent que la morphologie variable des AE est un des principaux problèmes à surmonter pour leur détection automatique : « *the abnormalities observed in the interictal EEG [...] demonstrate in wide diversity of morphologies, both within and between patients* ». Ces auteurs proposent d'utiliser la composante pointue (pointe) comme caractéristique des AE à détecter.

2) Des travaux plus récents [47] indiquent également une grande variabilité des AE de profondeur en terme d'amplitude, de polarité, et de morphologie : « *interictal events recorded by depth electrodes can show enormous variability in amplitude, polarity, and waveform within and between patients* ». Ces auteurs ont comparé qualitativement la morphologie des AE de surface et des AE de profondeur et déclarent « *Surface events usually consisted of negative sharp/slow waves or negative spikes followed by a slow wave of opposite polarity. Interictal events recorded in the depth were usually sharper spikes, often polyphasic, with several consecutive sharp deflections* ». Ces auteurs [47] indiquent également que dans des enregistrements intercritiques simultanés profondeur/surface, la durée des pointes (monophasique, biphasique, multiphasique) de profondeur est inférieure à celles des pointes enregistrées en surface simultanément : « *In interictal activity [...] spikes recorded by deep electrodes often showed shorter duration and sharper waveforms than surface events* ». Les auteurs expliquent cette différence de durée en terme de synchronisation neuronale : « *Synchronisation could be lost as the wave travels, probably due to statistical differences in synaptics delays or fibre conduction velocities* ».

3) Dans un article de 1999 [60], les auteurs notent que si les méthodes de détections automatiques des AE en profondeur peuvent s'affranchir du problème de rejet d'artefacts (moins fréquent dans des SEEG que dans des EEG), elle sont toutefois confrontées à deux autres formes de problèmes : « *[...] highly variable patterns of intracranially recorded spikes and limited experience assigning intracranial EEG patterns to nonpathologic or pathologic events* ». Ce dernier point évoque notamment la difficulté d'uniformisation des définitions des AE de profondeurs par

manque de comparaison entre SEEG enregistrés chez des sujets épileptiques et chez des sujets sains. Selon ces auteurs la variabilité des résultats pour la détection visuelle des AE est supérieure dans des signaux SEEG que dans des signaux EEG.

La synthèse de ces trois articles nous a conduit aux 5 constats suivants, constats qui seront pris en compte dans la suite du document pour proposer une définition plus précise des AE recherchées.

1. la densité d'AE observée en profondeur est supérieure à celle de AE observées en surface. Dans [46], des densités de l'ordre de 0.5 à 0.8 pointes par seconde sont mesurées dans un nombre important de structures cérébrales.
2. la morphologie des AE de profondeur est complexe et variable au cours du temps (que se soit en intra-patient ou en inter-patient).
3. les AE de profondeur analysées dans ces travaux contiennent toutes une phase pointue de type pointe monophasique, pointe biphasiques, ou pointe multiphasiques. Les ondes lentes évoquées par [55] dans des EEG de surface sont occultées ou rejetées dans l'analyse de AE de profondeur [47] : *“Events consisting solely of a paroxysmal burst of slow activity, with no spike component in any recording channel, were discarded”*.
4. la durée des pointes est plus courte dans des AE de profondeur que dans des AE de surface.
5. la définition morphologique des AE de profondeur est encore moins stable d'un auteur à un autre que dans le cas des AE de surface.

La figure 2.3 présente 10 AE fréquemment observées dans des signaux SEEG du lobe temporal. Ces AE appartiennent à un ensemble d'AE sélectionnées visuellement et conjointement par deux de nos partenaires épileptologues chez 3 patients souffrants d'épilepsies temporales. Les AE sont nommées suivant les terminologies données dans [53] et évoquées dans la section précédente.

2.2.2 Revue succincte des méthodes de détection des activités épileptiformes

Les méthodes proposées dans la littérature peuvent être classées en trois approches connues sous les noms de : *matching pattern method*, *heuristic method*, et *linear predictive method* [61].

Matching pattern method :

Cette approche repose sur la théorie du filtre adapté. Des gabarits correspondant aux signaux transitoires recherchés sont définis (parfois par moyennage des signaux transitoires recherchés), puis utilisés comme filtre afin de renforcer le contraste entre l'activité de fond et l'AE [62], avant d'effectuer la décision par seuillage. Cette méthode est classiquement optimale pour détecter une forme déterministe connue dans un bruit additif de densité spectrale uniforme [63]. Ces deux hypothèses ne sont pas en général pertinentes dans notre application.

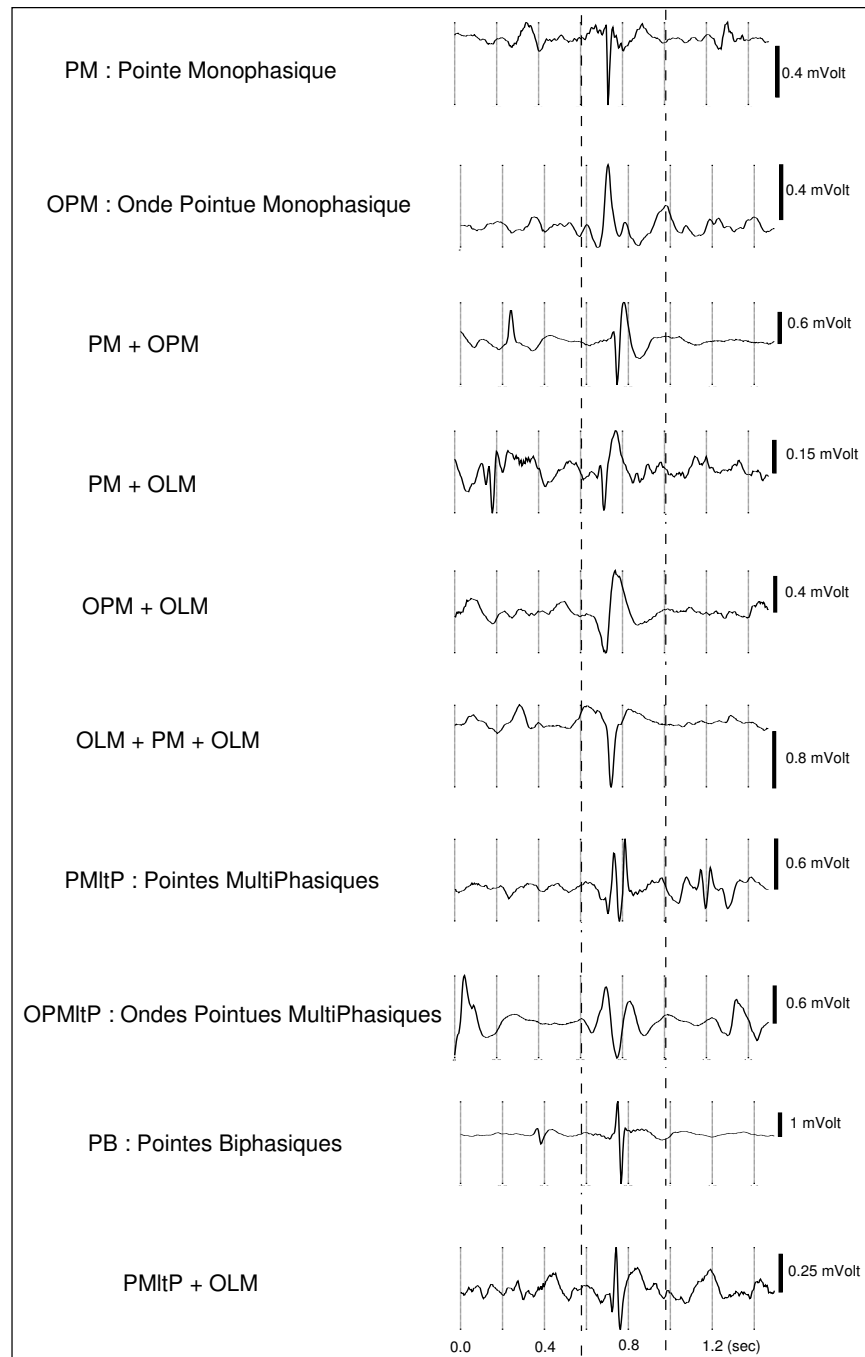


FIG. 2.3: Dix exemples d'activités épileptiformes observées dans des EEG de profondeur. Ces activités constituées d'un arrangement des 3 demi-ondes élémentaires se distinguent visuellement de l'EEG de fond.

Heuristic method :

Cette approche (également connue sous le nom de *mimetic methods*) 1) caractérise l'EEG par un nombre de paramètres pertinents selon l'expert puis 2) décide de la présence ou non d'une AE par un ensemble de règles fixes ou adaptatives déduites également de l'expérience de l'expert.

1) De nombreux paramètres caractéristiques de l'AE ont été jugés pertinents. Des paramètres extraits directement de la morphologie du segment d'EEG décrit, tels que l'amplitude, la durée, et la pente de la phase initiale pointue [64] des ondes ou demi-ondes qui le constitue et/ou des paramètres indirects tels que les dérivées premières ou secondes [65]. Pour exemple, dans [66] la méthode de détection de l'AE décompose l'EEG en séquences d'ondes monophasique (OM). Chaque OM est quantifiée par son amplitude et sa durée. Une onde est ensuite caractérisée par, les amplitudes et les durées des deux OM de polarité opposée qui la constitue, de la dérivée seconde à son sommet, et de l'amplitude et de la durée de l'OM suivante. Des fonctions particulières de ces paramètres sont utilisées comme statistiques pour détecter les AE.

2) Des règles simples de décisions ont été initialement proposées. Dans [67], une pointe est une onde dont l'amplitude est au moins deux fois supérieure à celle des ondes la précédant de 5 sec, dont la durée est inférieure à 200 msec, et qui est observable sur les voies correspondant aux capteurs adjacents ou voisins. Ces règles émanant directement de l'expérience de l'expert ont ensuite été multipliées [68] et complétées afin de tenir compte du contexte [69], [70] : état de vigilance du patient, activité du patient,... . Ces approches offrent logiquement des performances proches de l'inspection visuelle de l'expert. Des méthodes de détection/classification introduisant des règles de décision implantées à l'aide de réseaux de neurones sont depuis le début des années 90 largement employées. Les règles sont apprises automatiquement dans des bases de données contenant des activités transitoires (épileptiforme ou non) annotées par l'expert.

Dans cette classe de méthodes, certaines approches, au lieu d'utiliser des attributs morphologiques extraits dans le domaine temporel, ont recours à une transformation complète de l'EEG par des techniques de traitement du signal afin de rehausser l'activité d'intérêt (par rapport à l'activité de fond). La décision de la présence ou non d'une AE est ensuite prise à partir d'une image de l'EEG issue de la transformation. Parmi les méthodes de rehaussement, des filtres passe-bandes de largeurs et de fréquences centrales fixes [71], [72] ou variables (décomposition en ondelettes) [73] ont été utilisés pour séparer les composantes basses-fréquences de l'activité de fond et la composante pointue des AE. La décision est ensuite réalisée secondairement à l'aide de seuils fixes ou adaptatifs appliqués localement ou globalement en sortie des filtres. Ces méthodes correspondent à des structures de décision (détection/classification) classiques en traitement du signal. Elles sont considérées comme heuristiques du fait de l'arbitraire dans le choix de la structure et de certains paramètres, arbitraire lié à l'information statistique disponible a priori sur l'observation sous les différentes hypothèses.

Linear predictive method :

Les méthodes paramétriques permettent de caractériser l'activité de fond par un nombre réduit de paramètres. Le modèle de représentation le plus fréquemment utilisé est le modèle auto-régressif [74], [75]. Sur une fenêtre temporelle donnée, l'activité de fond est après échantillonnage, assimilée à la sortie d'un filtre auto-régressif dont l'entrée serait un bruit blanc en temps discret. L'apparition d'une AE correspond alors à une modification transitoire des propriétés statistiques du bruit d'entrée du modèle AR. Ce modèle est justifié dans la mesure où le support temporel des AE est faible relativement à celui de l'activité de fond séparant deux AE consécutives, la procédure ayant alors le temps d'apprendre correctement le nouveau modèle AR.

Il apparaît qu'aujourd'hui, les méthodes heuristiques par réseaux de neurones sont les plus utilisées. Ceci s'explique par des puissances de calculs disponibles de plus en plus élevées permettant la mise en oeuvre de bases de données d'apprentissage [58], [59]. L'étiquetage de ces dernières, indispensable pour réaliser l'apprentissage supervisé, implique des décisions de références proposées par des experts. Ceci pose le problème de la variabilité inter-experts, la difficulté étant d'établir objectivement des décisions de références sur la base de décisions subjectives. Pour plus de détails sur l'évolution des techniques de détection depuis le début de années 1970, des revues [76], [61] plus détaillées sont disponibles dans la littérature.

2.2.3 Approche proposée pour la détection des événements monovoie

2.2.3.1 Principe et définition des AE de profondeur

Une méthode de transformation de l'EEG par rehaussement des activités d'intérêt et seuillage appartenant à la classe des *heuristic methods* a été retenue dans ce travail. Les *matching pattern methods* ont été écartées car mal adaptées à des modifications de l'activité de fond et surtout de la morphologie des AE [65] au cours du temps. Les *linear predictive methods* ont été écartées arbitrairement.

Dans ce travail, les activités épileptiformes d'intérêt sont supposées répondre aux trois hypothèses ci-dessous :

- toutes les AE contiennent une séquence de pointes.
- deux (ou plus de deux) séquences non adjacentes de pointes ne peuvent apparaître au sein d'une même AE.
- la séquence de pointe apparaît "généralement" au début de l'AE

Une pointe présente une forme triangulaire généralement de forte amplitude par rapport à l'activité de fond la précédant (rapport signal sur bruit élevé), une durée inférieure à 100 msec, et une polarité positive ou négative.

Ces trois hypothèses impliquent que sur chaque signal v_k , $i = 1, \dots, n_k$, les instants d'apparition $\tau_{k,i}$ des n_k AE pourront être approchés par les instants d'apparition des n_k séquences de pointes présentes au début de ces AE. L'objectif est de :

- détecter les n_k séquences de pointes $p_{k,i}(t)$ incluses dans les AE $e_{k,i}(t)$ et dont les durées $\rho_{k,i}$ sont respectivement inférieures ou égales aux $d_{k,i}$.
- estimer sur chaque signal v_k considéré, les instants d'apparition $\tau_{k,i}$ des $p_{k,i}(t)$

2.2.3.2 Construction d'une statistique

Pour détecter les $e_{k,i}(t)$ (par le biais des $p_{k,i}(t)$) et ensuite estimer les $\tau_{k,i}$, un pré-traitement est appliqué au signal $v_k(t)$ afin de rehausser, en sortie, les séquences de pointes correspondant aux intervalles $\{\tau_{k,i}, \dots, \tau_{k,i} + \rho_{k,i} - 1\}$, $i = 1, \dots, n_k$ relativement à l'activité de fond. Une statistique appelée $\vartheta_k(t)$ est ainsi obtenue, qui présente une augmentation de son niveau moyen aux instants $\tau_{k,i}$. Le pré-traitement proposé est constitué de trois étapes : une décomposition suivant un banc de filtres complexes passe-bandes délivrant autant de sorties complexes, le calcul des modules carrés en sortie de chaque filtre, et enfin la sommation de ces modules au carré. La figure 2.6 présente la structure de réhaussement des séquences de pointes. La détection et la localisation de ces instants de transitions sont ensuite réalisées par un algorithme de détection de ruptures.

2.2.3.2.1 Réhaussement des séquences de pointes

Décomposition suivant un banc de filtres :

Les bancs de filtres en ondelettes sont largement utilisés depuis le milieu des années 80 en détection d'AE [73], [77], [78]. La raison en est leur aptitude à rehausser des signaux transitoires bien localisés dans le domaine temporel et dans le domaine fréquentiel. Une décomposition en ondelettes peut être assimilée à une décomposition en banc de filtres passe-bandes dont les fréquences centrales et les largeurs de bande sont variables. Des travaux menés au laboratoire dans le cadre d'une thèse de doctorat [79] ont montré l'intérêt des ondelettes complexes discrètes à support borné concernant la détection de signaux transitoires dans des EEG de surface. Ces études ont naturellement influencé notre choix qui s'est fixé sur cette classe d'ondelette. Afin d'apprécier l'effet de la décomposition en ondelettes sur les performances de détection, elle sera comparée à une décomposition par bancs de filtres à largeur de bande uniforme, cette dernière décomposition pouvant être assimilée à une décomposition de Gabor.

La fonction utilisée pour la décomposition est complexe et à support temporel borné. Son expression est la suivante :

$$\psi(t) = F_e(t)F_p(t) = K(1 + \cos(2\pi f_0 t))e^{(2j\pi f_1 t)}, |t| \leq 1/2f_0, f_1 = \alpha f_0, \alpha \in \mathbb{Z} - \{-1, 0, 1\}$$

Les fonctions $F_e(t)$ et $F_p(t)$ de fréquence f_0 et αf_0 désignent respectivement le signal enveloppe et le signal porteuse, j est le nombre complexe tel que $j^2 = -1$, K est le terme de normalisation tel que $\int_{-1/2f_0}^{1/2f_0} |\psi(t)|^2 dt = 1$ ($K = \sqrt{\frac{2f_0}{3}}$), et α est un entier différent de $\{-1, 0, 1\}$, cette condition étant nécessaire pour que $\int \psi(t)dt = 0$. La figure 2.4-a présente, dans le domaine temporel, la partie imaginaire et la partie réelle de la fonction $\psi(t)$ et la figure 2.4-b présente le module de son spectre pour $f_0=2\text{Hz}$ et $\alpha = 5$.

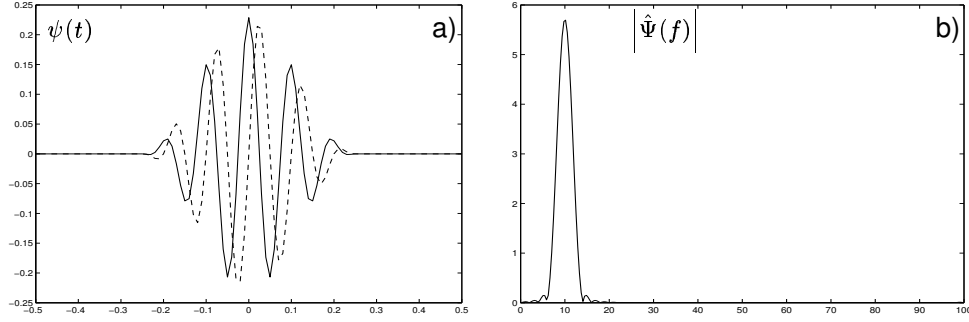


FIG. 2.4: Représentation temporelle (a) et fréquentielle (b) de la fonction de décomposition complexe $\psi(t)$.

La signal $v_k(t)$ est décomposé, au choix, suivant l'une des deux familles ($i = 1, 2$) de n_f fonctions $\psi_{a_l, b}^{(i)}(t)$, $l = 1, \dots, n_f$, telles que :

$$C_{a_l, b}^{(i)} = \int_{-\infty}^{+\infty} v_k(t) \psi_{a_l, b}^{(i)*}(t) dt, \quad i = 1, 2 \quad (2.1)$$

avec

$$\psi_{a_l, b}^{(1)}(t) = F_e\left(\frac{t-b}{a_l}\right) F_p\left(\frac{t-b}{a_l}\right)$$

$$\psi_{a_l, b}^{(2)}(t) = F_e(t-b) F_p\left(\frac{t-b}{a_l}\right)$$

$C_{a_l, b}^{(i)}$ ($i = 1, 2$) désigne la décomposition de la voie considérée suivant la famille de fonction $\psi_{a_l, b}^{(i)}(t)$. Les termes a_l et b représentent respectivement les termes de dilatation et de translation et le symbole $*$ désigne le complexe conjugué.

- Pour $i = 1$, $C_{a_l, b}^{(i)}$ est une transformée en ondelettes
- Pour $i = 2$, $C_{a_l, b}^{(i)}$ est une transformée de Gabor

Du point de vue algorithmique, les paramètres à fixer dans les deux bancs de filtres sont : la fréquence f_0 de l'enveloppe, le paramètre α assurant la condition $f_1 = \alpha f_0$, le nombre de filtres n_f , les paramètres a_l ($l = 1, \dots, n_f$), et le paramètre de translation b . Ces paramètres ont été ajustés empiriquement en fonction de la définition d'une pointe monophasique (voir section 2.2.3.1). Les paramètres f_0 et α , qui fixent la largeur de bande du filtre pour $a_l=1$, ont été fixés à $f_0=10\text{Hz}$ et $\alpha=2$ (cette condition impose une bande passante centrée en $\alpha f_0=20\text{Hz}$, de largeur de bande $2f_0=20\text{Hz}$). Le nombre de filtres n_f utilisés est fixé égal à 3 ($a_1=1$, $a_2=2/3$, $a_3=1/2$). Le signal $v_k(t)$ n'étant disponible que sous une forme échantillonnée, les intégrales de définition des $C_{a_l,b}^{(i)}$ sont calculées en pratique classiquement au moyen de sommes discrètes. La résolution temporelle des signaux traités devant être la plus fine possible, ces calculs ont été effectués pour les valeurs de b multiples de T_e ($T_e=1/256$ sec), soit $b = kT_e$, pour k appartenant au support discret de l'observation.

$f_0=10\text{Hz}$
$\alpha=2$
$n_f=3$
$a_1=1, a_2=2/3, a_3=1/2,$
$b = [0, 1/T_e, \dots, (T-1)/T_e]$

TAB. 2.1: Paramétrage empirique du banc de filtres

Le tableau 2.1 propose un exemple de paramétrage des bancs de filtres utilisés. La figure 2.5 présente dans le domaine fréquentiel, les spectres des deux bancs de filtres proposés, les figures 2.5-a et 2.5-b donnent respectivement l'allure des réponses fréquentielles des bancs de filtres de type ondelette ou gaborrette. La fréquence d'échantillonnage de nos données étant de 256 Hz, les spectres sont présentés dans la bande 0-128Hz.

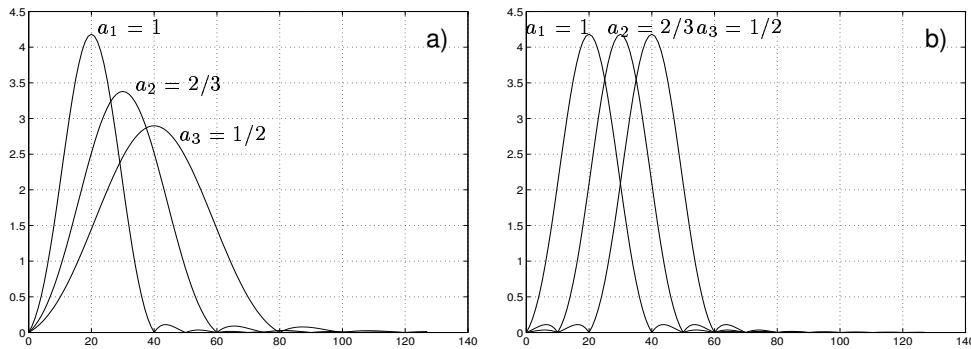


FIG. 2.5: Représentation fréquentielle des deux bancs de filtres utilisés.

Traitement non linéaire post-filtrage :

Les n_f voies filtrées permettent de construire la statistique $\vartheta_k(t)$ définie par : $\vartheta_k(t) = \sum_{l=1}^{n_f} g_l \left| C_{a_l,k}^{(i)}(t) \right|^2$. Les termes $g_l \in [0, 1]$ étant des termes de pondération utilisés pour optimiser le rapport signal sur bruit (RSB). $\vartheta_k(t)$ s'avère donc être une forme quadratique $C^\dagger(t)QC(t)$ où ici $Q = \text{diag}(g_l)$ et C est le vecteur colonne des $C_{a_l,k}^{(i)}(t)$. Il aurait été possible de chercher à optimiser Q au sens de la maximalisation d'un critère de contraste :

$$\frac{|\mathbb{E}(\vartheta_k(t)/AE) - \mathbb{E}(\vartheta_k(t)/AF)|^2}{\text{VAR}(\mathbb{E}(\vartheta_k(t)/AF))}$$

où $\mathbb{E}(\vartheta_k(t)/AE)$ et $\mathbb{E}(\vartheta_k(t)/AF)$ correspondent respectivement aux moyennes de $\vartheta_k(t)$ lorsque $v_k(t)$ correspond à une activité épileptiforme (AE) ou à une activité de fond (AF). Pour simplifier la conception du détecteur monovoie, nous avons choisi a priori de poser :

$$g_l = \frac{1}{n_f}, \quad l = 1, \dots, n_f$$

en donnant ainsi un poids équivalent aux différentes bandes de fréquences. Pour conclure cette section, la structure complète de rehaussement des activités épileptiformes est schématisée dans la figure 2.6.

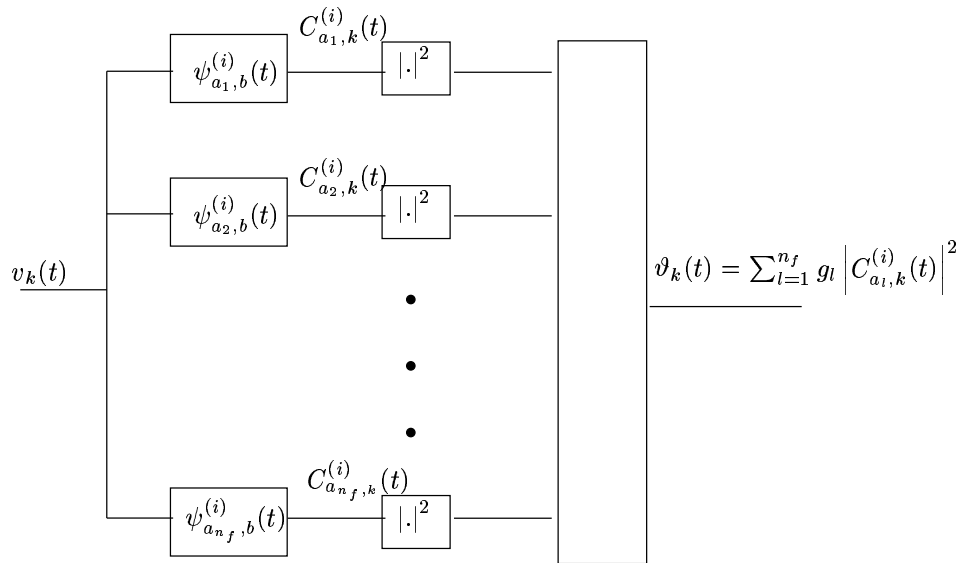


FIG. 2.6: Structure de rehaussement des activités d'intérêt du détecteur monovoie.

2.2.3.2.2 Détection-estimation des instants de transition à partir de la statistique

Le signal $\vartheta_k(t) = \frac{1}{n_f} \sum_{l=1}^{n_f} \left| C_{a_l,k}^{(i)}(t) \right|^2$ peut être assimilé à un signal aléatoire dont la moyenne statistique évolue par palier et dont la variance reste constante au cours du temps. Les n_k paliers de niveau haut correspondent aux intervalles $\{\tau_{k,i}, \dots, \tau_{k,i} + \rho_{k,i} - 1\}$, $i = 1, \dots, n_k$ (support temporel des séquences de pointes). Un algorithme de détection de saut de valeur moyenne d'un

bruit gaussien de variance stationnaire, est utilisé pour détecter les élévations de paliers dues aux transitoires rapides et estimer les instants $\tau_{k,i}$ où se situent ces transitions.

Clairement, l'hypothèse de variance stationnaire est ici éronée, la variance étant plus élevée pour des paliers hauts. Des performances satisfaisantes justifieront ce choix simplificateur. L'algorithme utilisé pour détecter une suite de ruptures est basé sur l'algorithme de Page-Hinkley (également appelé Cusum), conçu pour détecter séquentiellement une première rupture recherchée dans une fenêtre d'observation croissante.

Algorithme de Page-Hinkley :

Considérant une suite $\varepsilon(t)$, $t = 1, \dots, n$, de variables aléatoires indépendantes et de même loi gaussienne centrée et une suite observée $\vartheta(t)$, $t = 1, \dots, n$, pouvant répondre soit à l'hypothèse H_0 soit à l'hypothèse H_1 comme suit :

$$H_0 : \vartheta(t) = \mu_0 + \varepsilon(t), \quad t = 1, \dots, n$$

$$H_{1,r} : \begin{cases} \vartheta(t) = \mu_0 + \varepsilon(t), & t = 1, \dots, r-1 \\ \vartheta(t) = \mu_1 + \varepsilon(t), & t = r, \dots, n \end{cases} \quad H_1 = \bigcup_{r=2, \dots, n} H_{1,r}$$

où μ_0 et μ_1 sont les valeurs moyennes ($\mu_0 < \mu_1$) et r est l'instant de rupture.

Si les valeurs moyennes μ_0 et μ_1 sont connues, la détection d'un changement et un seul en un instant r connu dans la valeur moyenne de $\vartheta(t)$ revient à accepter l'hypothèse simple $H_{1,r}$ et donc à rejeter l'hypothèse simple H_0 . Dans ce cas le rapport de vraisemblance s'écrit :

$$RV = \frac{\prod_{t=1}^{r-1} P_0(\vartheta(t)) \prod_{t=r}^n P_1(\vartheta(t))}{\prod_{t=1}^n P_0(\vartheta(t))} = \prod_{t=r}^n \frac{P_1(\vartheta(t))}{P_0(\vartheta(t))} \quad (2.2)$$

ou P_0 et P_1 désignent respectivement les densité de probabilité de $\mu_0 + \varepsilon(t)$ et $\mu_1 + \varepsilon(t)$.

Le logarithme népérien de RV s'écrit :

$$\Lambda_n(r) = \ln(RV) = \sum_{t=r}^n \ln \frac{P_1(\vartheta(t))}{P_0(\vartheta(t))} \quad (2.3)$$

Cette quantité peut être aisément développée et mise sous la forme :

$$\Lambda_n(r) = \frac{\mu_1 - \mu_0}{\sigma^2} \sum_{t=r}^n (\vartheta(t) - \frac{\mu_1 + \mu_0}{2}) = \frac{1}{\sigma^2} S_r^n(\mu_0, \nu) \quad (2.4)$$

où

$$S_r^n(\mu_0, \nu) = \nu \sum_{t=r}^n (\vartheta(t) - \mu_0 - \frac{\nu}{2})$$

et où $\nu = \mu_1 - \mu_0$ désigne le saut de valeur moyenne.

Quand l'instant de changement r est inconnu, l'approche standard est de l'estimer, sous hypothèse H_1 , en utilisant le principe du maximum de vraisemblance :

$$\hat{r} = \arg \max_{2 \leq r \leq n} S_r^n(\mu_0, \nu)$$

Le principe du détecteur est alors de fixer un seuil de détection s tel que :

$$\Lambda_n(\hat{r}) = \max_{2 \leq r \leq n} S_r^n(\mu_0, \nu) \underset{H_{1,r}}{\overset{H_0}{\leq}} s \quad (2.5)$$

Le test 2.5 peut être réécrit sous la forme suivante :

$$\Lambda_n(\hat{r}_n) = S_1^n(\mu_0, \nu) - \min_{2 \leq r \leq n} S_r^n(\mu_0, \nu) \underset{H_1}{\overset{H_0}{\leq}} s \quad (2.6)$$

Une implémentation séquentielle est donc possible en faisant croître n à partir de $n=2$ jusqu'à ce que $\Lambda_n(\hat{r}_n) > s$. La plus petite valeur de n réalisant cette condition, si elle existe, mène à l'acceptation de H_1 , et correspond à l'estimation de la date de rupture. Si la condition n'est pas réalisée à la fin du support de l'observation, c'est l'hypothèse H_0 qui est retenue.

L'algorithme utilise les paramètres μ_0 et $\nu = \mu_1 - \mu_0$ qui ne sont pas connus a priori dans le cas général. Pour ce qui est de μ_0 , la méthode appliquée le plus souvent en pratique consiste à l'estimer sur une fenêtre de durée fixe h ou sur une fenêtre croissante. Une durée fixe permet de suivre des évolutions lentes de μ_0 sans introduire une détection fausse. En absence d'information sur μ_1 autre que $\mu_1 > \mu_0$, on choisit généralement ν positif et égale à l'amplitude minimale du saut recherché. En dehors de μ_0 , h , et ν il reste à choisir le seuil s . Les performances de détection dépendront essentiellement du couple (ν, s) .

Aménagement de l'algorithme pour détecter séquentiellement plusieurs ruptures :

Dans le cas (qui est le notre) où l'on désire détecter plus d'une rupture dans l'enregistrement, la méthode sous-optimale simple adoptée¹ ici consiste à détecter séquentiellement les ruptures du type $\mu_1 > \mu_0$ en ignorant celles du type $\mu_1 < \mu_0$. Pour cela, l'algorithme de Page-Hinkley doit être correctement réinitialisé après chaque détection en introduisant un temps G durant lequel, à partir de l'instant de rupture estimé, l'algorithme est gelé. Le pseudo-code de l'algorithme de

¹Le problème serait à reformuler, dans l'idéal, comme celui de l'estimation du max de vraisemblance de la suite de booléens r_2, \dots, r_n , r_i valant 1 si une rupture existe à l'instant i et valant 0 sinon. Cette approche mènerait cependant à poser un problème d'optimisation combinatoire de complexité élevée.

Page-Hinkley séquentialisé est donné dans l'algorithme 1 et est brièvement commenté en italique. Nous donnons ensuite quelques indications sur le choix pratique des paramètres.

Algorithm 1 *Algorithme de Page-Hinkley séquentialisé.*

Entrée : le signal $\vartheta(0 : n-1)$ de n échantillons ; le saut de valeur moyenne ν ; le seuil de détection s ; l'horizon d'analyse h ; temps de gel G ;

Sortie : les nbDetect instants de ruptures InstRupt(0 :nbDetect-1) ;

```

d=0;  $\mu_0=0$ ; cusum=0; min= $\vartheta(0)$ ; instRupt=0; nbDtect=0;    %initialisations %
tant que  $d \leq n - h$ 
    detection=0;
     $\mu_0$ =moyenne ( $\vartheta(d : d + h - 1)$ )    % estimation de  $\mu_0$  initiale %
     $t = h$ ; min =  $\vartheta(t)$ ;
    tant que detection = 0 et  $t \leq n - h$ 
        cusum +=  $\vartheta(t) - \mu_0 - \frac{\nu}{2}$ ;    %calcul de la somme cumulée %
        si (cusum<min)
            min = cusum; instRupt = t;    % mise à jour du min et de sa date %
        fin si
         $\mu_0 - = \vartheta(t - h)/h$ ;  $\mu_0 + = \vartheta(t)/h$ ;    % mise à jour de  $\mu_0$  sur horizon  $h$  %
        si cusum - min >  $s$     % =>détection %
            detection = 1;    % passage à 1 afin de sortir de la boucle tant que %
             $d = \text{instRupt} + G$ ;    % application d'un temps de gel à partir de l'instant de rupture%
            cusum = 0;    % réinitialisation de la somme cumulée %
            InstRupt(nbDtect) = instRupt;    % mémorisation de l'instant de rupture %
            nbDtect += 1;    % incrémentation du nombre de détection%
        fin si
         $t=t+1$ ;
    fin tant que
fin tant que

```

Certains de ces paramètres peuvent être fixés par l'utilisateur en raison des connaissances a priori. C'est le cas notamment du temps de gel G qui est de l'ordre de 100 msec, c'est à dire la durée maximale d'une pointe. La durée de réestimation de μ_0 quand à elle doit être inférieure à l'écart séparant 2 AE successives diminué de la durée des paliers hauts. Ainsi, l'algorithme aura le temps de réapprendre correctement la valeur moyenne μ_0 des paliers de niveau moyen bas.

Par ailleurs, la quantité $\vartheta_k(t)$ peut être assimilée à l'énergie du signal $v_k(t)$ dans la bande de fréquence couverte par le banc de filtres. Celui-ci est donc configuré pour s'ajuster au domaine de fréquence des pointes. Le saut de valeur moyenne ν peut être alors s'exprimer en fonction de $RSB = \frac{\mu_1}{\mu_0}$, qui peut s'interpréter comme un rapport signal sur bruit. Ceci mène à la relation : $\nu = \mu_1 - \mu_0 = \mu_0(RSB - 1)$, qui peut permettre de choisir ν en se fixant une valeur minimale de RSB (un choix direct de ν étant évidemment toujours possible).

Utilisation de l'algorithme de Page-Hinkley dans le cas idéal (saut de moyenne)

Pour illustrer simplement le comportement de la somme cumulée $S_1^n(\mu_0, \nu)$, une simulation

dans laquelle un millier de réalisations indépendantes d'une variable aléatoire gaussienne de variance unité et de moyenne évoluant transitoirement par plateau, est présentée dans la figure 2.7. La moyenne passe de 1 à 3 puis de 3 à 1 aux instants de transition 451 et 551. Les deux paramètres ν et h ont été ajustés respectivement à 2 et 50. Si le paramètre ν est correctement choisi, la somme cumulée décroît en $-\nu/2=-1$ sous H_0 et croît en $\nu/2=1$ sous H_1 . Cette propriété permet à l'aide d'une connaissance a priori sur la durée minimale des plateaux hauts, de choisir un seuil adapté. Dans cet exemple, si la durée minimale des plateaux hauts recherchés est de 25 échantillons, s peut être fixé à 25.

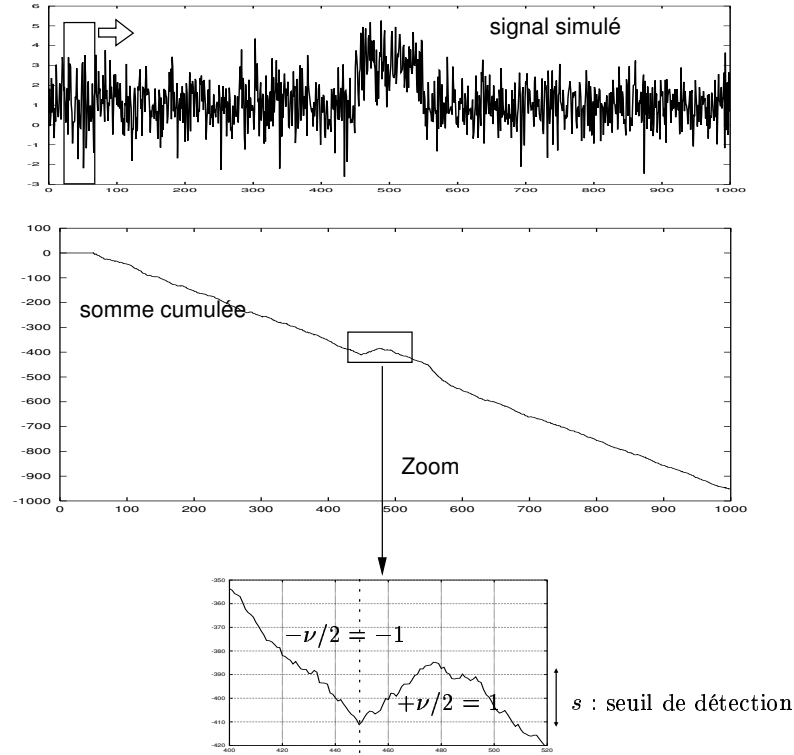


FIG. 2.7: *Algorithme de Page-Hinkley appliqué à un saut de valeur moyenne transitoire dans un bruit gaussien.*

Dans le paragraphe suivant, nous donnons quelques éléments de réponse à une question légitime concernant l'utilisation, pour notre application, de l'algorithme de Page-Hinkley malgré le caractère a priori non gaussien de la statistique $\vartheta_k(t) = \frac{1}{n_f} \sum_{l=1}^{n_f} |C_{a_l,k}(t)|^2$. Nous indiquons brièvement ci-dessous comment modéliser $\vartheta_k(t)$ de manière plus réaliste, et donnons quelques résultats de simulation obtenus avec cette modélisation qui illustrent l'effet du nombre de filtres $\psi(t)$ utilisés.

Utilisation de l'algorithme de Page-Hinkley dans un cas non idéal mais plus réaliste (sauts de moyenne et de variance)

En faisant les hypothèses simplistes que les parties réelles et imaginaires des n_f décompositions $C_{a_l}(t)$ ($l = 1, \dots, n_f$) sont telles que :

- elles sont indépendantes et distribuées suivant des lois gaussiennes centrées.
- l'apparition d'une séquence de pointes se traduit, dans les parties réelles et imaginaires, par un saut de variance de σ_{l_0} vers σ_{l_1} ($\sigma_{l_1} > \sigma_{l_0}$) sans modification de la moyenne.

alors $\vartheta_k(t)$ est distribuée suivant des lois du χ^2 à $2n_f$ degrés de liberté où σ_{l_i} correspond soit à l'hypothèse activité épileptiforme ($i=1$) soit à l'hypothèse activité de fond ($i=0$). Les moyennes de chacune de ces lois sont alors respectivement égales à $2\sigma_{l_0}^2$ et $2\sigma_{l_1}^2$ et leurs variances égales à $4\sigma_{l_0}^4/n_f$ et $4\sigma_{l_1}^4/n_f$. Pour n_f grand, $\vartheta_k(t)$ tend asymptotiquement vers une distribution gaussienne avec un saut de valeur moyenne $2(\sigma_{l_1}^2 - \sigma_{l_0}^2)$ et un saut de variance $\frac{4}{n_f}(\sigma_{l_1}^4 - \sigma_{l_0}^4)$ lors d'apparition de séquences de pointes. Cette hypothèse, bien que toujours simpliste, est cependant plus réaliste dans le cadre de notre problème.

Pour l'illustrer, nous avons procédé à la simulation suivante. Les parties réelles et imaginaires des quantités complexes $C_{a_l}(t)$, $l = 1, \dots, n_f$ ont été simulées sous forme de bruits blancs gaussien² centrés dont les variances respectives passent toutes transitoirement de 1 à 2 ($\sigma_{l_0}=1$ et $\sigma_{l_1}=2$) aux même instants (451 et 551). Ce saut de variance se traduit dans la quantité $\vartheta_k(t)$ par un saut de valeur moyenne $2\sigma_{l_1}^2 - 2\sigma_{l_0}^2=6$ indépendant de n_f et un saut de variance $\frac{4}{n_f}(\sigma_{l_1}^4 - \sigma_{l_0}^4) = \frac{60}{n_f}$ dépendant de n_f . Pour apprécier l'effet du nombre de degrés de liberté (lié au nombre de filtres n_f), trois simulations ont été réalisées pour $n_f=1$, $n_f=5$, et $n_f=20$. Le saut de valeur moyenne ν est ici ajusté à 6, et l'horizon h est fixé à 50. Plus le nombre de filtres est important, plus le nombre de degrés de liberté croît, et plus la somme cumulée présente un minimum local marqué se rapprochant de l'instant théorique (voir figure 2.8).

Utilisation de l'algorithme de Page-Hinkley dans des signaux réels

Dans des signaux réels, les hypothèses d'application de l'algorithme de Page-Hinkley ne sont pas réunies. Toutefois, les performances ont été jugées acceptables lors de simulations réalistes (présentées ultérieurement dans la section 2.2.4.3). Pour apprécier les performances du détecteur proposé, un segment de 6 secondes d'EEG de profondeur, enregistré dans 10 structures cérébrales distinctes du lobe temporal, sont placées successivement en entrée de la structure de détection. Les paramètres de la décomposition du banc de filtres (décomposition de Gabor) sont ceux indiqués dans le tableau 2.1. Le rapport signal bruit (RSB) minimum requis sur chaque voie dans la bande de fréquence 10Hz-50Hz est fixé qualitativement à $RSB=20$. L'horizon h et le temps de gel G sont fixés 100 msec (25 échantillons à 256 Hz). La valeur μ_0 est estimée sur chaque voie par la médiane de $\vartheta_k(t)$. Le saut de valeur moyenne est alors fixé à $\nu = \mu_0(RSB - 1) = 19\mu_0$ et s est adapté à $h\nu/2 = 19h\mu_0/2$.

La figure 2.9 présente :

²les sorties des filtres $\psi(t)$ constituant en réalité des signaux à spectre de largeur limitée.

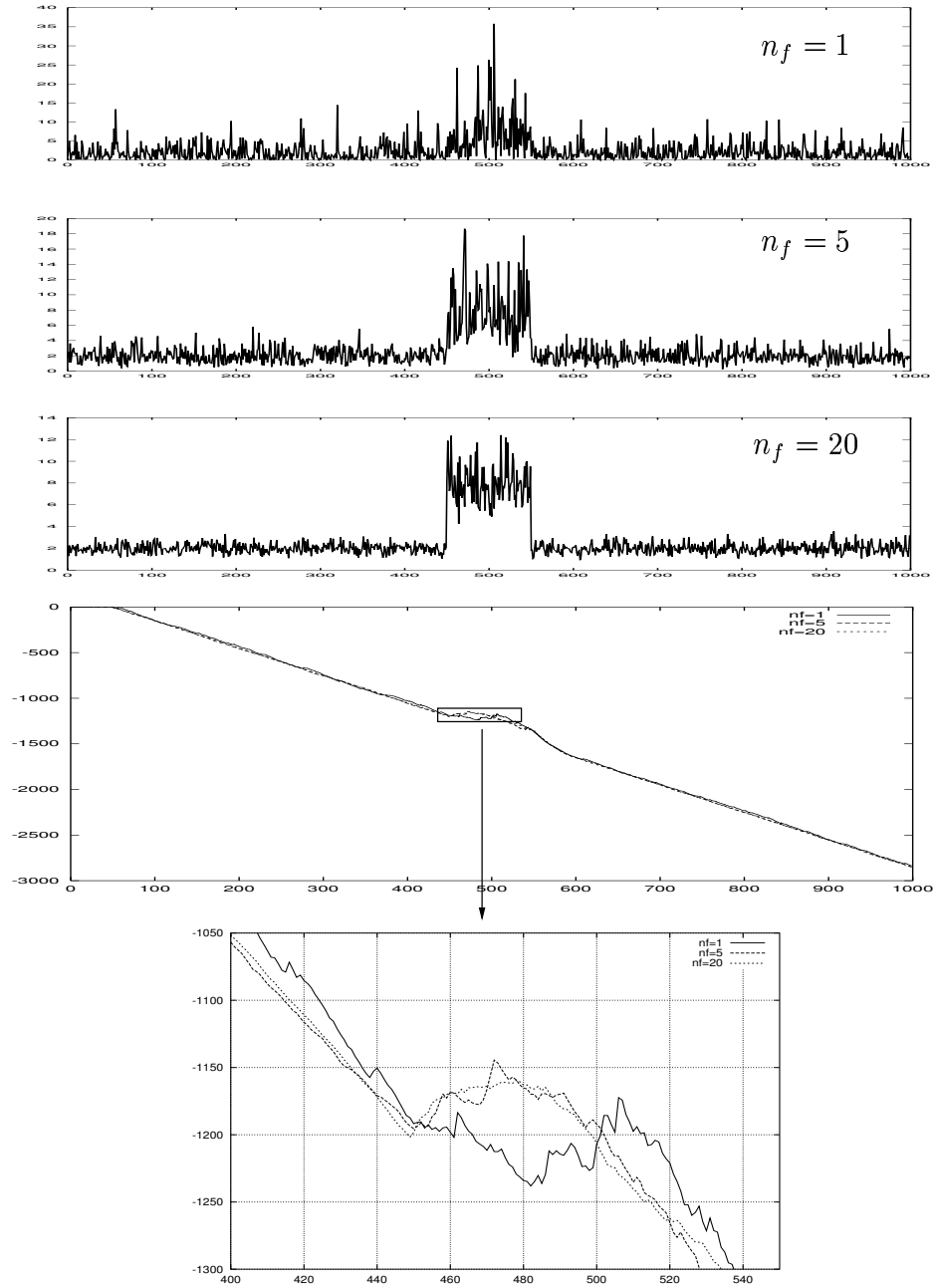


FIG. 2.8: Effet du nombre de filtres sur la statistique $\vartheta_k(t)$ sous hypothèse d'indépendance entre les parties réelles et les parties imaginaires des différentes sorties des filtres. Plus le nombre de filtres n_f augmente, et plus le minima local correspondant à l'instant de rupture, est marqué.

- le signal $v_1(t)$ dans la figure 2.9-a. Ce signal fait apparaître des AE dont les phases initiales sont constituées de pointes ou séquence de pointes.
- les trois décomposition de Gabor $|C_{a_l}(t)|^2$, $l = 1, \dots, 3$ de ce signal sont respectivement présentées dans les figures 2.9-b, 2.9-c, 2.9-d.
- la statistique $\vartheta_1(t)$ est présentée dans la figure 2.9-e.
- la somme cumulée $S_1^n(\mu_0, \nu)$ est présentée dans la figure 2.9-f. Après chaque détection de rupture, cette statistique est remise à zéro puis gelée.
- les instants de détection sont finalement schématisés par des petits traits verticaux dans la figure 2.9-g.

Pour conclure, la figure 2.9-h présente les instants de détection obtenus sur l'ensemble des voies dont $v_1(t)$ qui a servi d'exemple. Les instants de détection sont indiqués par la lettre "T" majuscule.

A l'issue de cette étape, les instants de détection estimés sur chaque voie sont mémorisés dans l'attente d'être analysés par l'étape de formation des événements multivoies présentée dans la section suivante (section 2.3). Avant cela, il est important d'estimer les performances de notre structure de détection monovoie sur le taux de fausse-alarme, la probabilité de non détection, et la variabilité temporelle de détection. L'évaluation de ces performances est présenté dans la section suivante.

2.2.4 Évaluation des performances lors de simulations réalistes

2.2.4.1 Approche proposée

L'évaluation des performance du détecteur d'AE monovoie est difficile pour les raisons évoquées dans la position du problème. Rappelons les succinctement ici :

- L'activité EEG varie suivant la structure explorée. Par exemple dans le cas du lobe temporal, l'amplitude de l'EEG de fond n'est pas la même dans le néocortex, dans lequel les neurones sont organisés en palissade, ou dans l'amygdale constitué de neurones en étoiles.
- Les caractéristiques morphologiques de l'EEG de fond dans une même structure, varient au cours du temps en fonction notamment de l'état de veille du patient, de la proximité temporelle d'une crise (précritique ou postcritique), et du sevrage médicamenteux.
- Il existe une diversité morphologique d'AE intra-structure plus grande qu'en surface.
- Il est difficile de mettre en oeuvre une procédure de validation par des experts car il existe une grande variabilité inter-experts de jugement.

Ces difficultés nous ont conduit à utiliser une procédure de "simulation réaliste" dont le principe est explicité ci-dessous en 4 points :

1. Les simulations seront patient-dépendantes et structure-dépendantes. Trois patients ont

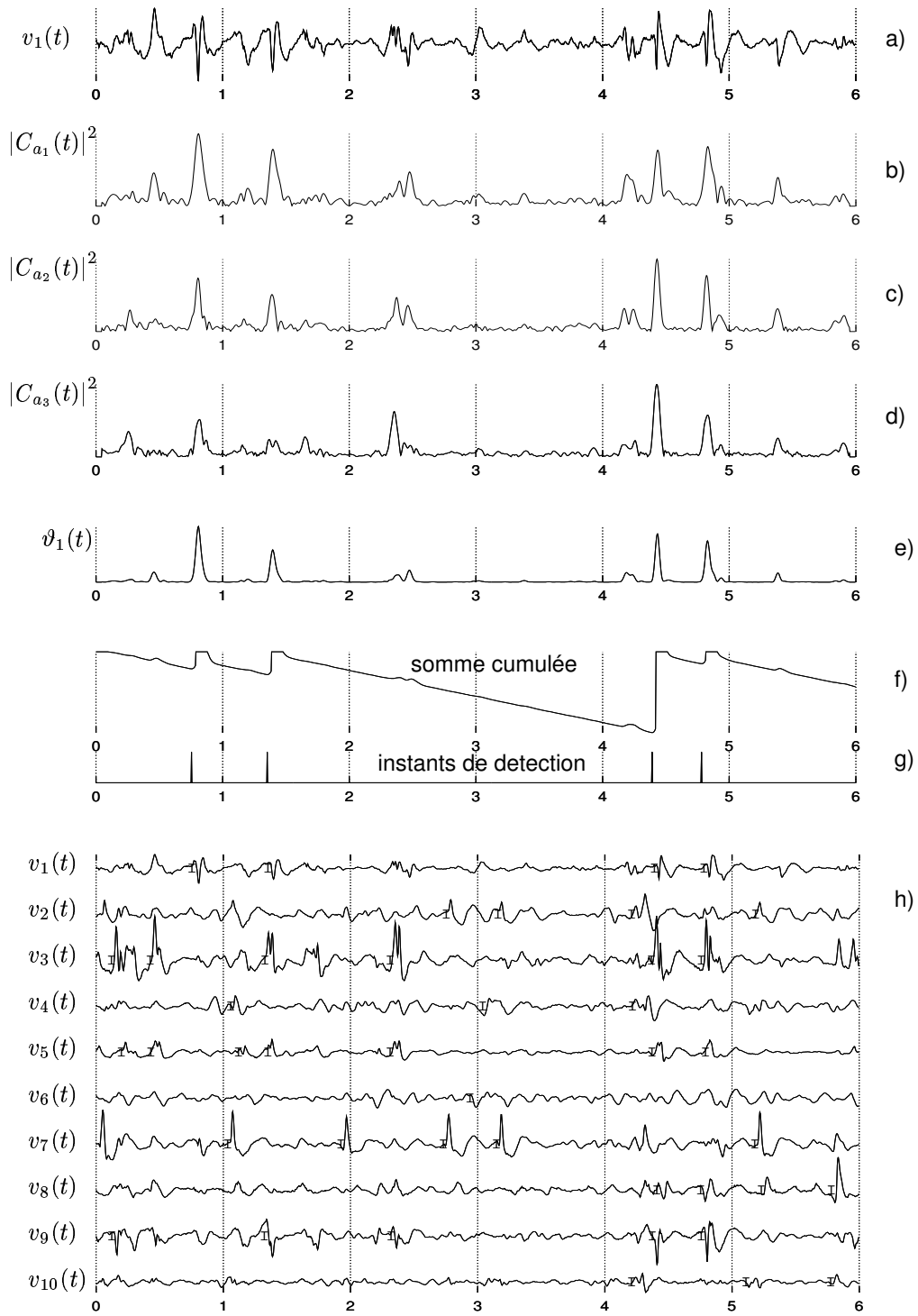


FIG. 2.9: Exemple de détection d'AE caractérisées par une phase initiale pointue dans un EEG intercritique de 6 secondes et comptant 10 voies.

Nom de la structure cérébrale explorée	Patient 1	Patient 2	Patient 3
amygdale	X	X	X
hippocampe antérieur	X	X	X
hippocampe postérieur	X	X	X
cortex entorhinal	X	X	X
gyrus para-hippocampique	X	X	X
insula	X	X	X
pôle temporal interne	X	X	X
néocortex T2 antérieur	X	X	X
néocortex T2 moyen	X	X	X
néocortex T2 postérieur	X	X	X
néocortex T3 moyen	X	X	X
néocortex T3 postérieur	X	X	X
néocortex T1 postérieur	X	X	X
pôle temporal externe	X	X	X
gyrus cingulaire	X	NE	X
GSM	X	NE	X

TAB. 2.2: *Noms des structures cérébrales explorées chez chacun des 3 patients. L'abréviation NE signifie structure cérébrale "Non Explorée" par la SEEG.*

été sélectionnés. L'ensemble des structures cérébrales explorées en SEEG chez ces trois patients couvre l'ensemble des structures explorées fréquemment dans des épilepsies du lobe temporal. Le tableau 2.2 présente, pour chacun des patients, les noms des structures cérébrales explorées.

2. Pour chaque patient et chaque structure, cinq périodes d'EEG de fond, choisies à distance des crises (à plus d'une heure) et pendant l'état de veille du patient, ont été isolées manuellement. Pour chacune de ces périodes, des modèles AR (fréquemment employés pour modéliser l'EEG de fond [75]) ont été identifiés puis utilisés pour simuler autant de périodes de plus longue durée qui sont concaténées les unes aux autres (avec des transitions lentes) afin de générer un enregistrement multivoies de fond de longue durée.
3. Afin de couvrir l'ensemble des morphologies des AE observées dans les épilepsies du lobe temporal, une base de données (étiquetée par le nom du patient et le nom de la structure) d'AE sélectionnées visuellement et conjointement par deux experts épileptologues a été constituée. Pour cela, trois enregistrements de 5 minutes, chez chaque patient, contenant plusieurs centaines d'AE monovoie ont été soumis à l'inspection visuelle de deux experts. Une sélection des activités les plus représentatives a été ensuite effectuée empiriquement. Pour chaque patient et chaque structure cérébrale, les AE respectives ont été substituées (avec transition lente) à l'EEG de fond respectif (simulé en 2.). Les instants d'occurrence des AE ont été simulés suivant un espacement régulier étant donné qu'aucune information statistique, a priori sur les dates $\tau_{k,i}$, n'est prise en compte dans la modélisation du problème de détection.

4. Chaque voie simulée a été présentée en entrée du détecteur et les instants de détection estimés ont été comparés, en utilisant une fenêtre de validation, aux instants d'occurrence simulés (et donc connus a priori). L'évaluation concernera la probabilité de détection vraie, le taux de fausse-alarme, et la variabilité temporelle de détection.

La section 2.2.4.2 détaille les différentes étapes de la procédure de la simulation réaliste. La section 2.2.4.3 concerne l'évaluation des performances du détecteur pour chaque patient et pour chaque structure cérébrale. Finalement, une synthèse des résultats sera proposée dans la section 2.2.4.4.

2.2.4.2 Description de la procédure de simulation réaliste

Les trois patients sont appelés $P^{(j)}$ et compte $N^{(j)}$ structures cérébrales explorées, $j = 1, 2, 3$. Rappelons que le nombre d'électrodes et leur schéma d'implantation ne sont pas standardisés mais décidés à la suite de l'évaluation préchirurgicale décrite dans le chapitre 1. L'objectif est de simuler des enregistrements multivoies $V^{(j)}(t)$ d'une durée T dans lesquels les activités de fond $b_k^{(j)}(t)$, les activités épileptiformes $e_{k,i}^{(j)}(t)$, et les instants d'occurrence $\tau_{k,i}^{(j)}$, $(j, k, i) \in \{1, 2, 3\} \times_j \{1, \dots, N^{(j)}\} \times_{j,k} \{1, \dots, n_k^{(j)}\}$ seront simulés de la façon décrite plus bas. Avec cette dernière notation, il faut comprendre : l'ensemble (j, k, i) tel que $1 \leq j \leq 3$, à j fixé $1 \leq k \leq N^{(j)}$, et à (j, k) fixé $1 \leq i \leq n_k^{(j)}$.

Les activités de fonds

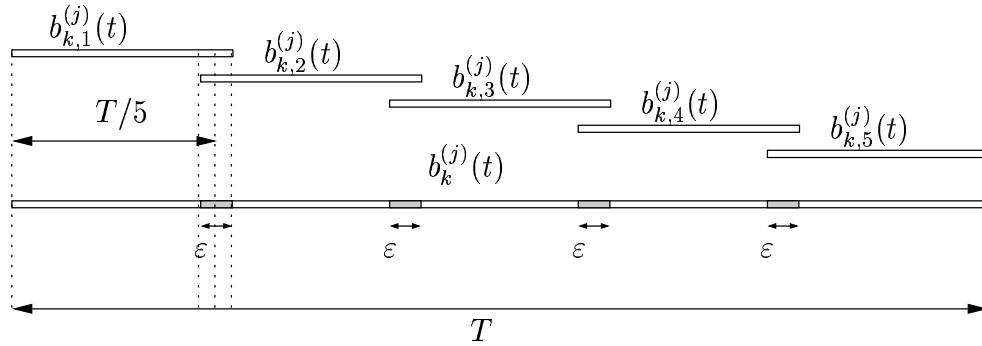


FIG. 2.10: *Simulation d'un segment d'activité de fond*

Les activités de fond $b_k^{(j)}(t)$ de durée T ont été réalisées par concaténation (avec recouvrement et transition lente) de cinq segments simulés notés $b_{k,r}^{(j)}(t)$, $r = \{1, \dots, 5\}$ de durées respectives $\{\frac{T}{5} + \frac{\varepsilon}{2}, \frac{T}{5} + \varepsilon, \frac{T}{5} + \varepsilon, \frac{T}{5} + \varepsilon, \frac{T}{5} + \frac{\varepsilon}{2}\}$. ε est la valeur du recouvrement. Les segments $b_{k,r}^{(j)}(t)$ sont simulés à l'aide de modèles AR identifiés à partir de cinq segments d'apprentissage $R_{k,r}^{(j)}(t)$ de durées égales à T_0 (indépendante de j, k, i). La procédure de concaténation

avec recouvrement et transition lente est présentée dans la figure 2.10. Les segments grisés correspondent aux périodes de recouvrement avec transition lente. Sur chacun de ces segments $b_k^{(j)}(t) = f(t)b_{k,r}^{(j)}(t) + (1 - f(t))b_{k,r+1}^{(j)}(t)$, $r = 1, \dots, 4$, l'amplitude de la fonction de pondération sigmoïde $f(t)$ passe de 1 à 0 sur ces segments de durée ε .

Les activités épileptiformes

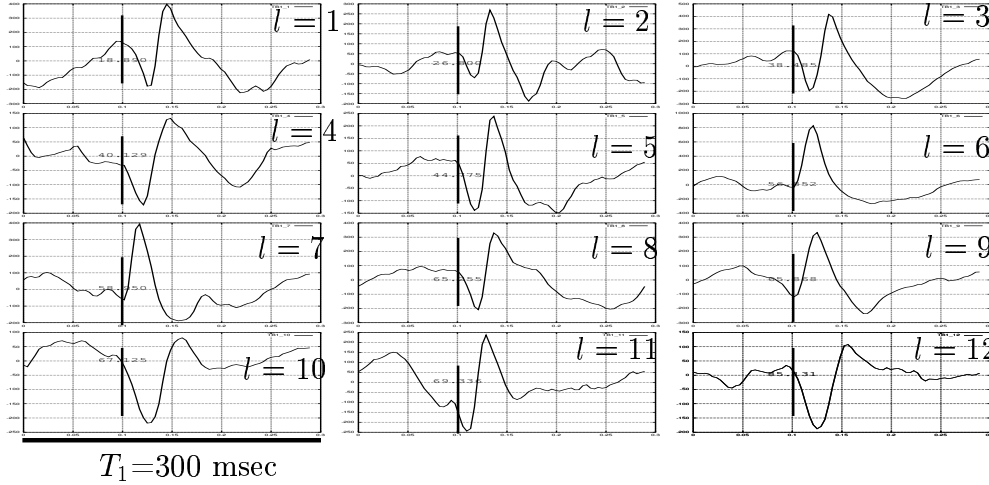


FIG. 2.11: Douze signaux transitoires représentatifs des AE observées dans le cortex entorhinal chez le patient 3. L'instant d'occurrence vrai est empiriquement placé au début de la déflexion (positive ou négative) de la première pointe.

Des segments de signal $E_{k,i}^{(j)}(t)$ de durées égales T_1 (indépendante de j, k, i) et contenant chacun une AE ont été empiriquement sélectionnés par deux experts pour être substitués à l'activité de fond. Pour chaque patient et chaque voie, un nombre variable de segments ont été extraits. Ceci aboutit formellement, $(j, k) \in \{1, 2, 3\} \times_j \{1, \dots, N^{(j)}\}$, à un catalogue de $m_k^{(j)}$ segments $[..., E_{k,l}^{(j)}(t), ...]^\dagger$, $l \in \{1, \dots, m_k^{(j)}\}$ de même support $\{0, \dots, T_1 - 1\}$ (indépendante de j et k) contenant chacun une séquence de pointes dont le début de la première pointe (choix arbitraire) est situé en l'abscisse $\frac{T_1}{3}$ relativement au début du support du segment. Pour exemple, la figure 2.11 présente les 12 AE $[E_{4,1}^{(3)}(t) \dots E_{4,l}^{(3)}(t) \dots E_{4,12}^{(3)}(t)]^\dagger$, $T_1 = 300$ msec, retenues dans le cortex entorhinal chez le patient 3.

Il est ensuite possible de construire un ensemble des $m_k^{(j)}$ signaux $e_{k,l}^{(j)}(t)$ tels que :

$$e_{k,l}^{(j)}(t) = \begin{cases} E_{k,l}^{(j)}(t + \frac{T_1}{3}) & \text{si } t \in \{-\frac{T_1}{3}, \dots, \frac{2T_1}{3}\} \\ 0 & \text{ailleurs} \end{cases}$$

Avec cette convention, l'instant $t = 0$ correspond à l'instant d'occurrence vrai.

Une fenêtre de pondération et $Pd(t)$ est également utilisée pour l'opération de substitution des AE dans l'activité de fond. Cette fenêtre est définie comme suit :

$$Pd(t) = \begin{cases} 0.5(1 + \cos(\frac{6\pi t}{2T_1})) & , \text{ si } t \in \{-\frac{T_1}{3}, \dots, 0\} \\ 1 & , \text{ si } t \in \{0, \dots, +\frac{T_1}{3}\} \\ 0.5(1 + \cos(\frac{6\pi(t - \frac{T_1}{3})}{2T_1})) & , \text{ si } t \in \{\frac{T_1}{3}, \dots, \frac{2T_1}{3}\} \\ 0 & \text{ailleurs} \end{cases}$$

Lors du produit $e_{k,i}^{(j)}(t) \times Pd(t)$, l'amplitude du segment $E_{k,i}^{(j)}(t)$ (correspondant à une AE) sera ainsi préservée sur le support temporel $\{\frac{T_1}{3}, \dots, +\frac{2T_1}{3}\}$ et atténuée sur les supports temporels $\{0, \dots, +\frac{T_1}{3}\}$ et $\{\frac{2T_1}{3}, \dots, +T_1\}$.

Le nombre d'AE, $m_k^{(j)}$, sélectionnées est présenté dans le tableau 2.3. Pour certaines structures chez certains patients, aucune AE n'a été relevée (exemple : gyrus para-hippocampique chez $P^{(1)}$). Ces structures n'appartenant pas à la zone irritative (ZI) ont été alors exclues de l'étude des performances du détecteur.

$k \backslash j$	1	2	3	Nom de la structure cérébrale explorée
1	10	14	13	amygdale
2	10	26	14	hippocampe antérieur
3	10	10	10	hippocampe postérieur
4	10	13	12	cortex entorhinal
5	0	10	9	gyrus para-hippocampique
6	10	0	0	Insula
7	10	19	11	pôle temporal interne
8	10	10	10	néocortex T2 antérieur
9	10	0	10	néocortex T2 moyen
10	10	10	10	néocortex T2 postérieur
11	10	10	0	néocortex T3 moyen
12	10	11	0	néocortex T3 postérieur
13	0	10	0	néocortex T1 postérieur
14	10	18	0	pôle temporal externe
15	0	NE	9	GSM
16	0	NE	0	gyrus cingulaire

TAB. 2.3: Nombre AE $m_k^{(j)}$ retenues en fonction du numéro de patient j et du numéro de voie k , $(j, k) \in \{1, 2, 3\} \times_j \{1, \dots, N^{(j)}\}$ ($N^{(1)}=14$, $N^{(2)}=16$, $N^{(3)}=16$). L'abréviation ND signifie "Non Explorée". Quand une voie k chez un patient $P^{(j)}$, ne contient pas d'AE alors $m_k^{(j)}=0$.

Les instants d'occurrence

Les instants d'occurrence $\tau_{k,i}^{(j)}$ vrais (de référence) ont été distribués uniformément dans l'intervalle $\{\frac{T_1}{3}, \dots, T - \frac{2T_1}{3}\}$. Cette condition évite que les instants d'occurrence simulés trop près

des bords, occasionnent une AE dont le support temporel serait en dehors de l'intervalle d'observation de durée T . La contrainte $\tau_{k,i+1}^{(j)} - \tau_{k,i}^{(j)} > T_1$, $i \in \{1, \dots, n_k^{(j)} - 1\}$ est également imposée afin d'éviter le recouvrement des supports temporels de deux AE consécutives.

Simulation complète du signal EEG

La dernière étape de la simulation consiste à générer le signal $v_k^{(j)}$ comme suit :

$$v_k^{(j)}(t) = b_k^{(j)}(t) \left(1 - \sum_{i=1}^{n_k^{(j)}} Pd(t - \tau_{k,i}^{(j)})\right) + \sum_{i=1}^{n_k^{(j)}} Pd(t - \tau_{k,i}^{(j)}) \sum_{l=1}^{n_k^{(j)}} e_{k,l_i}^{(j)}(t - \tau_{k,i}^{(j)}) \quad (2.7)$$

où les $l_i \in \{1, \dots, m_k^{(j)}\}$, $i = 1, \dots, n_k^{(j)}$ sont tirés au hasard et avec remise dans le catalogue de $E_{k,l}^{(j)}$, $l \in \{1, \dots, m_k^{(j)}\}$.

La figure 2.12 illustre le principe de construction d'un enregistrement monovoie dans le cortex entorhinal, chez le patient 3 ($k=4$, $j=3$). Dans cet exemple, l'une des AE présentée dans la figure 2.11 ($E_{4,10}^{(3)}(t)$) est substituée 2 fois ($n_4^{(3)}=2$) à l'EEG de fond aux instants $\tau_{4,1}^{(3)}$ et $\tau_{4,2}^{(3)}$.

Valeurs des paramètres de la simulation

Les valeurs qui ont été retenues sont les suivantes :

- $Fech=256$ Hz
- $T = 500000$ échantillons (32 minutes et 30 secondes à 256 Hz)
- $T_0 = 512$ échantillons (2 secondes)
- $\varepsilon = 1024$ échantillons (8 secondes)
- nombre de coefficients des modèles AR = 15 (comme dans [75]).
- $T_1 = 86$ échantillons (0.3 secondes)
- $n_k^{(j)}=1000$, $\forall (j, k) \in \{1, 2, 3\} \times_j \{1, \dots, N^{(j)}\}$ (indépendant de j et k)

Estimation des paramètres de performance

Les estimations $\widehat{Pdv}_k^{(j)}$ et $\widehat{Tfa}_k^{(j)}$ ont été calculées suivant les formules données dans la section 1.6.3.1 (méthode proposée dans le chapitre 1). Le nombre de fausses-alarmes est estimé quand aucune AE n'est substituée à l'activité de fond simulée. La largeur de la fenêtre de validation pour les détections vraies, est fixée à $W_k^{(j)} = W = 200$ msec pour tout couple $(j, k) \in \{1, 2, 3\} \times_j \{1, \dots, N^{(j)}\}$.

La VTD a été estimée de la manière suivante. Chaque voie $v_k^{(j)}$ a été simulée $m_k^{(j)}$ fois ($v_{k,1}^{(j)}$, ..., $v_{k,l}^{(j)}$, ..., $v_{k,m_k^{(j)}}^{(j)}$). Pour chacune des réalisations, une et une seule des AE a été substituée $n_k^{(j)}$

fois à l'activité de fond aux instants d'occurrence $\tau_{k,i}^{(j),l}$, $(j, k, i, l) \in \{1, 2, 3\} \times_j \{1, \dots, N^{(j)}\} \times_{j,k} \{1, \dots, n_k^{(j)}\} \times_{j,k} \{1, \dots, m_k^{(j)}\}$ comme suit :

$$v_{k,l}^{(j)}(t) = b_k^{(j)}(t) \left(1 - \sum_{i=1}^{n_k^{(j)}} Pd(t - \tau_{k,i}^{(j),l})\right) + \sum_{i=1}^{n_k^{(j)}} Pd(t - \tau_{k,i}^{(j),l}) \sum_{i=1}^{n_k^{(j)}} e_{k,l}^{(j)}(t - \tau_{k,i}^{(j),l})$$

La VTD est alors calculée pour chacune des AE $e_{k,l}^{(j)}(t)$ par :

$$\widehat{VTD}_{k,l}^{(j)} = \sqrt{\frac{1}{\widehat{NDV}_{k,l}^{(j)} - 1} \sum_{i=1}^{\widehat{NDV}_{k,l}^{(j)}} (\varepsilon_l^2(i) - \bar{\varepsilon}_l^2)}$$

avec

$$\left\{ \varepsilon_l(1), \dots, \varepsilon_l(i), \dots, \varepsilon_l(\widehat{NDV}_k) \right\} = \bigcup_{\substack{i_v = 1, \dots, n_k \\ i_e = 1, \dots, \widehat{n}_k \\ \left| \tau_{k,i_v}^{(j),l} - \hat{\tau}_{k,i_e}^{(j),l} \right| \leq \frac{W_k}{2}}} (\tau_{k,i_v}^{(j),l} - \hat{\tau}_{k,i_e}^{(j),l})$$

La VTD est ensuite estimée sur la voie k et pour un patient j comme suit :

$$\widehat{VTD}_k^{(j)} = \frac{1}{m_k^{(j)}} \sum_{l=1}^{m_k^{(j)}} \widehat{VTD}_{k,l}^{(j)}$$

La VTD correspond à un écart type et peut s'exprimer en secondes.

Remarque sur l'influence de l'erreur de marquage introduite par le marquage manuel des instants de début des AE sélectionnées. Ce point, qui concerne l'absence de référence absolue sur l'instant d'occurrence « vrai », a été évoqué dans la section 1.5.3.1. Nous utilisons ici des notations simplifiées pour montrer comment la procédure d'estimation de la VTD, présentée ci-dessus, s'affranchit de cette absence d'information. Considérons l'instant de détection $t_D = t_V + \varepsilon_D$ où t_V est le « véritable » instant de début de l'AE et ε_D l'erreur d'estimation. Considérons d'autre part $t_M = t_V + \varepsilon_M$ où t_M est l'instant de début marqué par l'expert comme sur la figure 2.11, et où ε_M est l'erreur aléatoire de marquage. L'erreur utilisée dans le calcul de VTD correspond en fait à la variable aléatoire :

$$t_D - t_M = t_V + \varepsilon_D - t_V - \varepsilon_M = \varepsilon_D - \varepsilon_M$$

La moyenne de cette erreur est $\bar{\varepsilon}_D - \bar{\varepsilon}_M$ et sa variance est $VAR(t_D - t_M) = VAR(\varepsilon_D) + VAR(\varepsilon_M)$. L'estimation \widehat{VTD} correspond en fait à l'estimation de $\sqrt{VAR(\varepsilon_D) + VAR(\varepsilon_M)}$. Cependant dans le cas où VTD est estimée pour une même forme d'AE répétée dans le signal simulé, t_M est égale $t_V + \varepsilon_{M_0}$ où cette fois ε_{M_0} est une constante. Puisque $VAR(\varepsilon_{M_0}) = 0$, l'estimation \widehat{VTD}

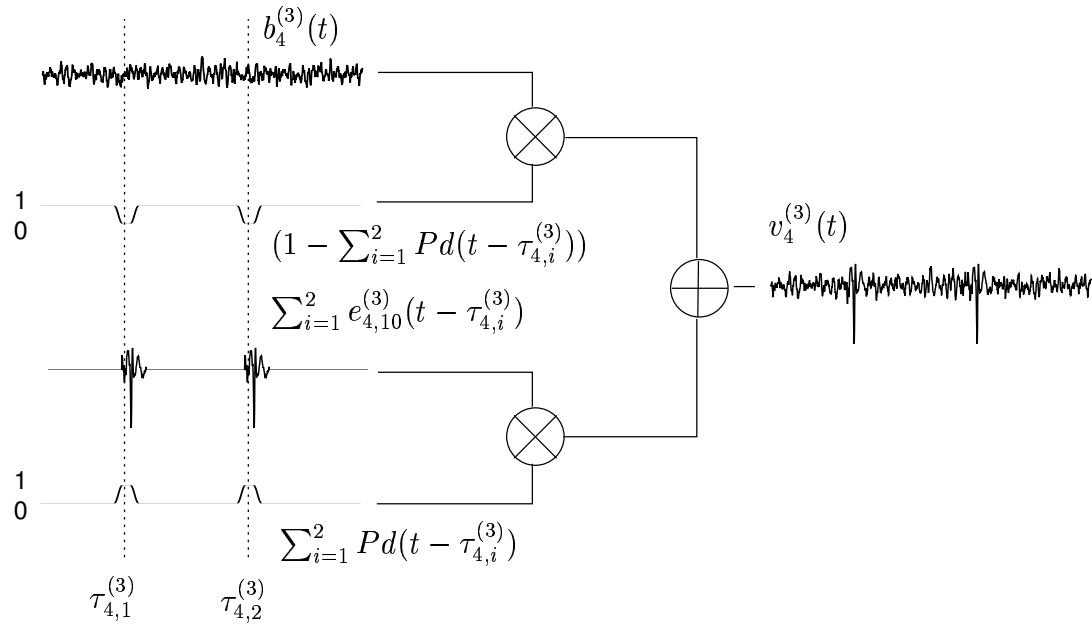


FIG. 2.12: Simulation d'un enregistrement monovoie par substitution des AE à l'activité de fond.

est alors celle de l'écart type $\sqrt{VAR(\varepsilon_D)}$ qui est exactement la *VTD*.

2.2.4.3 Évaluation avec des simulations

Probabilité de détection vraie et taux de fausses-alarmes

Les performances du détecteur en terme de probabilité de détection vraie et de taux de fausse-alarme sont évaluées par inspection visuelle des courbes expérimentales :

$$\hat{P}dv_k^{(j)} = f(\hat{T}fa_k^{(j)}, \nu, s)$$

pour $(j, k) \in \{1, 2, 3\} \times_j \{1, \dots, N^{(j)}\}$ et pour différentes valeurs des paramètres ν et s de l'algorithme de Page-Hinkley.

Si μ_0 et μ_1 sont respectivement les énergies de l'activité de fond et des activités épileptiformes dans la bande de fréquence couverte par le banc de filtre de la structure de rehaussement, nous avons vu dans la section 2.2.3.2.2, que la valeur de ν optimale peut être exprimée en fonction du rapport signal sur bruit dans cette bande de fréquence : $\nu = \mu_1 - \mu_0 = \mu_0(RSB - 1)$. Cependant RSB n'étant pas connu de l'expérimentateur, nous avons fait varier un paramètre α ($\alpha=5, \dots, 25$ avec un pas de 5) pour obtenir des valeurs $\nu = \alpha\mu_0$ où μ_0 est estimé en prenant la médiane de $\vartheta_k^{(j)}(t)$. La variation de s a été réalisée sous la forme $s = \beta\mu_0$, $\beta=10, \dots, 190$ avec un pas de 20. La valeur médiane de la statistique $\vartheta_k^{(j)}(t)$ est choisie plutôt que la valeur moyenne pour approximer μ_0 car la présence d'AE avec de forts RSB créent des valeurs très élevées dans la statistique $\vartheta_k^{(j)}(t)$ qui affectent moins la médiane que la moyenne.

Les deux autres paramètres de la méthode de détection, l'horizon et le temps de gel, sont tous les deux égaux et fixés à 100 msec (la durée maximale d'une pointe). Le paramétrage de la structure de rehaussement des AE (transformée en ondelettes ou transformée de Gabor) est celui donné dans le tableau 2.1. Les paramètres de pondération g_l , $l = 1, \dots, n_f$, sont tous fixés égaux à $1/n_f=1/3$. Les voies n'appartenant pas à la zone irritative (ZI) du patient sont exclues de l'analyse des performances.

Les courbes de performance monovoie chez les patients 1, 2, et 3 avec la transformée en ondelettes sont présentées respectivement dans les figures 2.13, 2.14, et 2.15. Les courbes de performance monovoie chez les patients 1, 2, et 3 avec la transformée de Gabor sont présentées respectivement dans les figures 2.16, 2.17, et 2.18. Pour obtenir une courbe, ν est fixé et on fait varier s . Pour chaque valeur de s , le couple $(\hat{P}dv_k^{(j)}(s, \nu), \hat{T}fa_k^{(j)}(s, \nu))$ définit un point de la courbe $\hat{P}dv_k^{(j)} = f_\nu(\hat{T}fa_k^{(j)})$.

L'analyse des performances fait apparaître trois points.

1) Il n'apparaît pas qualitativement de différences entre l'allure des courbes de performances suivant que le contraste entre activités épileptiformes et activité de fond est réalisé à l'aide de la décomposition en ondelettes ou à l'aide de la décomposition de Gabor.

2) Les courbes de performances $\hat{P}dv_k^{(j)} = f_\nu(\hat{T}fa_k^{(j)})$ se recouvrent partiellement. Ceci implique que : le couple (ν, s) qui optimise les performances du détecteur (à la fois $\hat{P}dv_k^{(j)}$ élevé et $\hat{T}fa_k^{(j)}$ faible) n'est pas unique. Il est possible, à performances équivalentes, de choisir ν faible et s élevé ou ν plus élevé et s plus faible. Ceci s'explique par le fait que l'algorithme de Page-Hinkley recherche des minimums locaux dans une somme cumulée qui décroît sous H_0 et qui croît sous H_1 . Le paramètre ν est un biais qui module la pente de la somme cumulée. Quand ce paramètre est élevé, la somme cumulée décroît rapidement sous H_0 puis croît plus lentement sous H_1 nécessitant de ce fait un seuil plus faible. Alors que quand ce paramètre est plus faible, la somme cumulée décroît plus lentement sous H_0 puis croît plus rapidement sous H_1 nécessitant cette fois un seuil plus élevé.

3) L'analyse individuelle des 34 courbes de performances fait apparaître 4 classes. Par exemple, chacune de ces 4 classes (1, 2, 3, 4) peut être représentée respectivement par la courbe $\hat{P}dv_3^{(1)} = f_\nu(\hat{T}fa_3^{(1)})$, $\hat{P}dv_{10}^{(1)} = f_\nu(\hat{T}fa_{10}^{(1)})$, $\hat{P}dv_{14}^{(2)} = f_\nu(\hat{T}fa_{14}^{(2)})$, $\hat{P}dv_{10}^{(3)} = f_\nu(\hat{T}fa_{10}^{(3)})$.

- L'allure des courbes de performances (CDP) de la classe 1 est horizontale. Elle atteignent le point idéal ($\hat{P}dv_k^{(j)}=1.0$ et $\hat{T}fa_k^{(j)}=0.0$). Cette classe compte 7 des 34 CDP présentées. Le RSB des AE observées dans ces structures cérébrales est le plus élevé. La probabilité de DV reste maximale (égale à 1) et le taux de FA décroît à ν fixé et à s croissant. Les

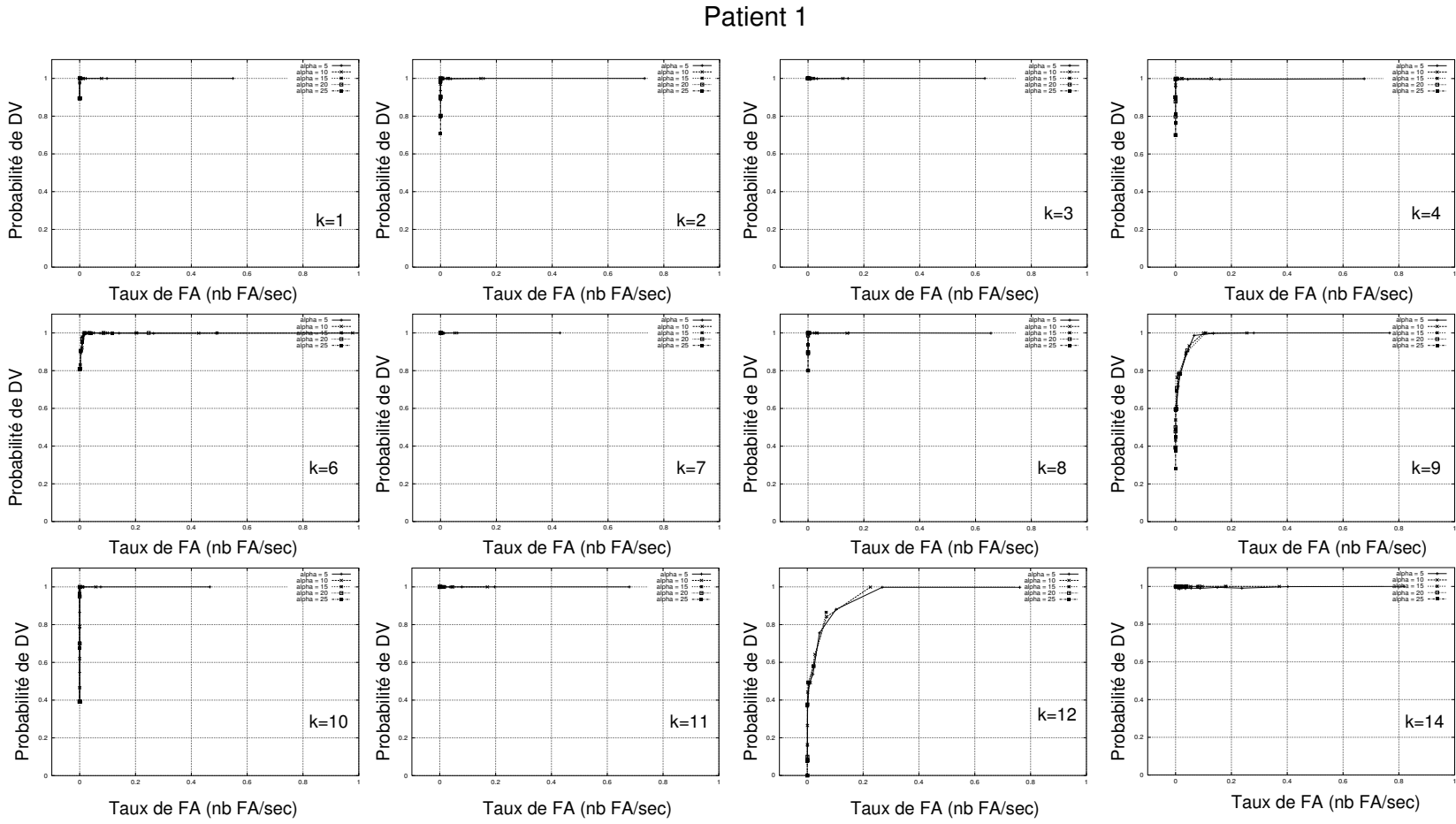


FIG. 2.13: Courbes de performances du détecteur monovoie chez le patient 1 avec décomposition en ondettes. Les voies $k = 5, 13, 15, 16$ sont exclues de l'évaluation.

Patient 2

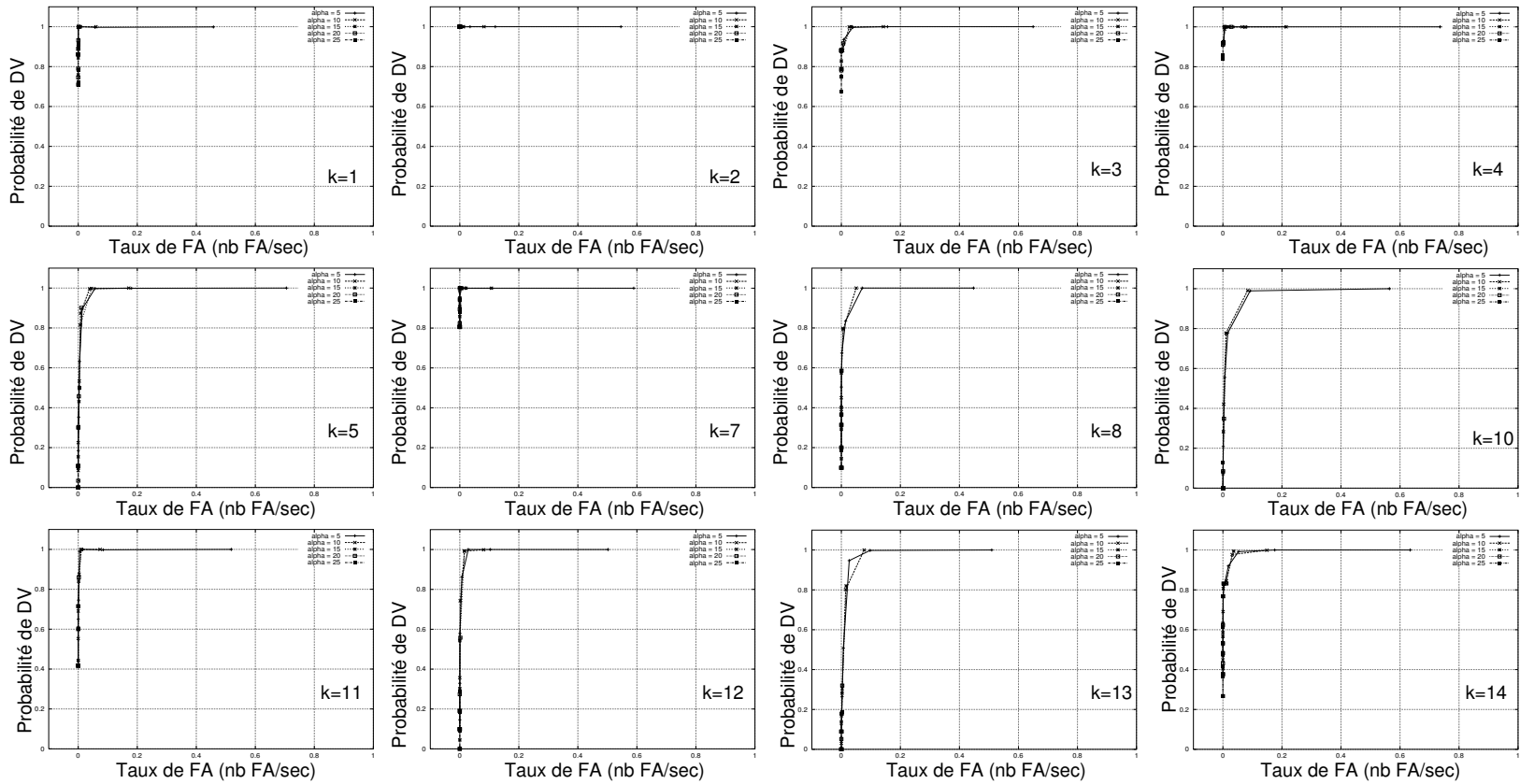


FIG. 2.14: Courbes de performances du détecteur monovoie chez le patient 2 avec décomposition en ondeslettes. Les voies $k = 6$ et 9 sont exclues de l'évaluation.

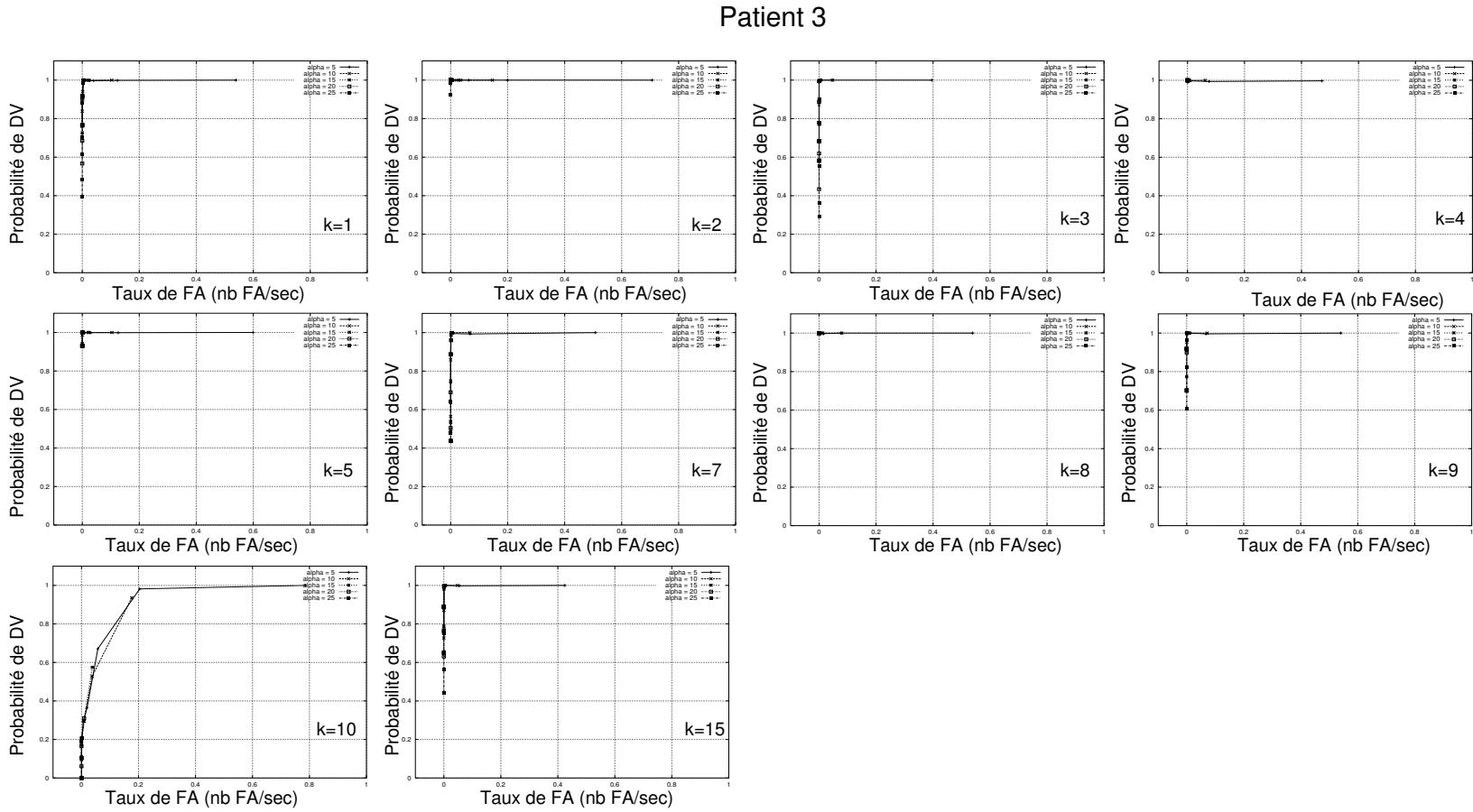


FIG. 2.15: Courbes de performances du détecteur monovoie chez le patient 3 avec décomposition en ondeslettes. Les voies $k = 6, 11, 12, 13, 14, 16$ sont exclues de l'évaluation.

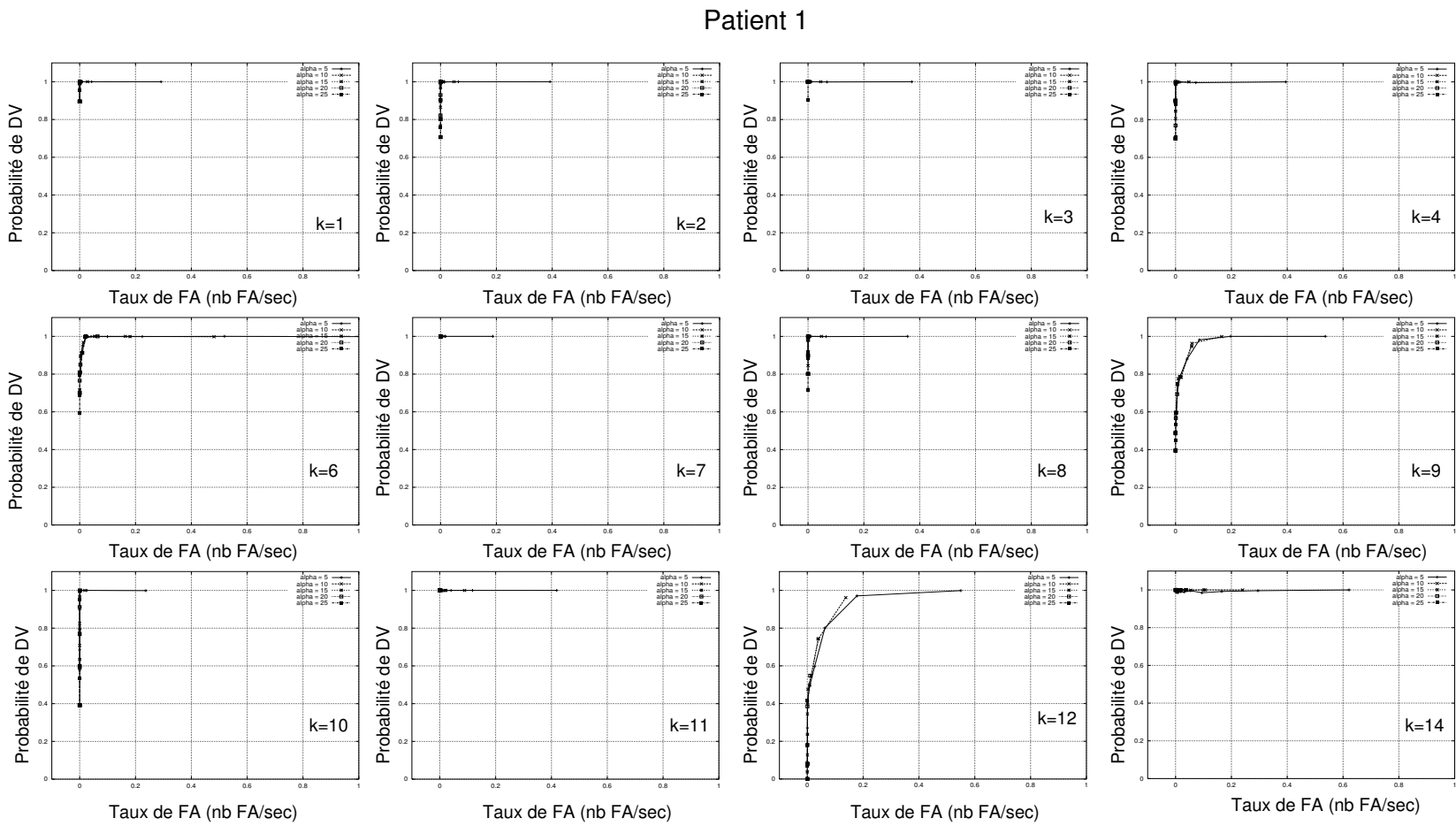


FIG. 2.16: Courbes de performances du détecteur monovoie chez le patient 1 avec décomposition de Gabor. Les voies $k = 5, 13, 15, 16$ sont exclues de l'évaluation.

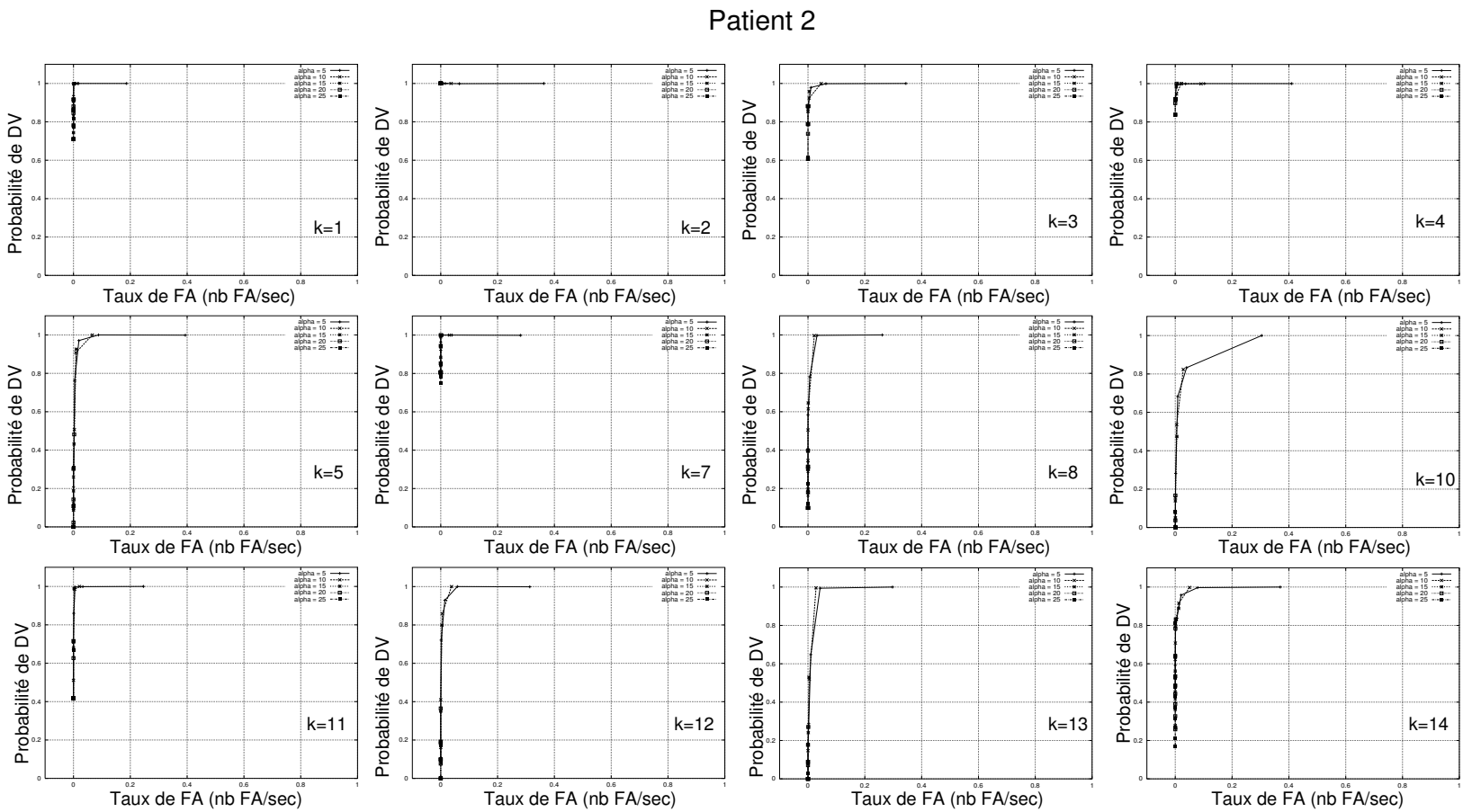


FIG. 2.17: Courbes de performances du détecteur monovoie chez le patient 2 avec décomposition de Gabor. Les voies $k = 6$ et 9 sont exclues de l'évaluation.

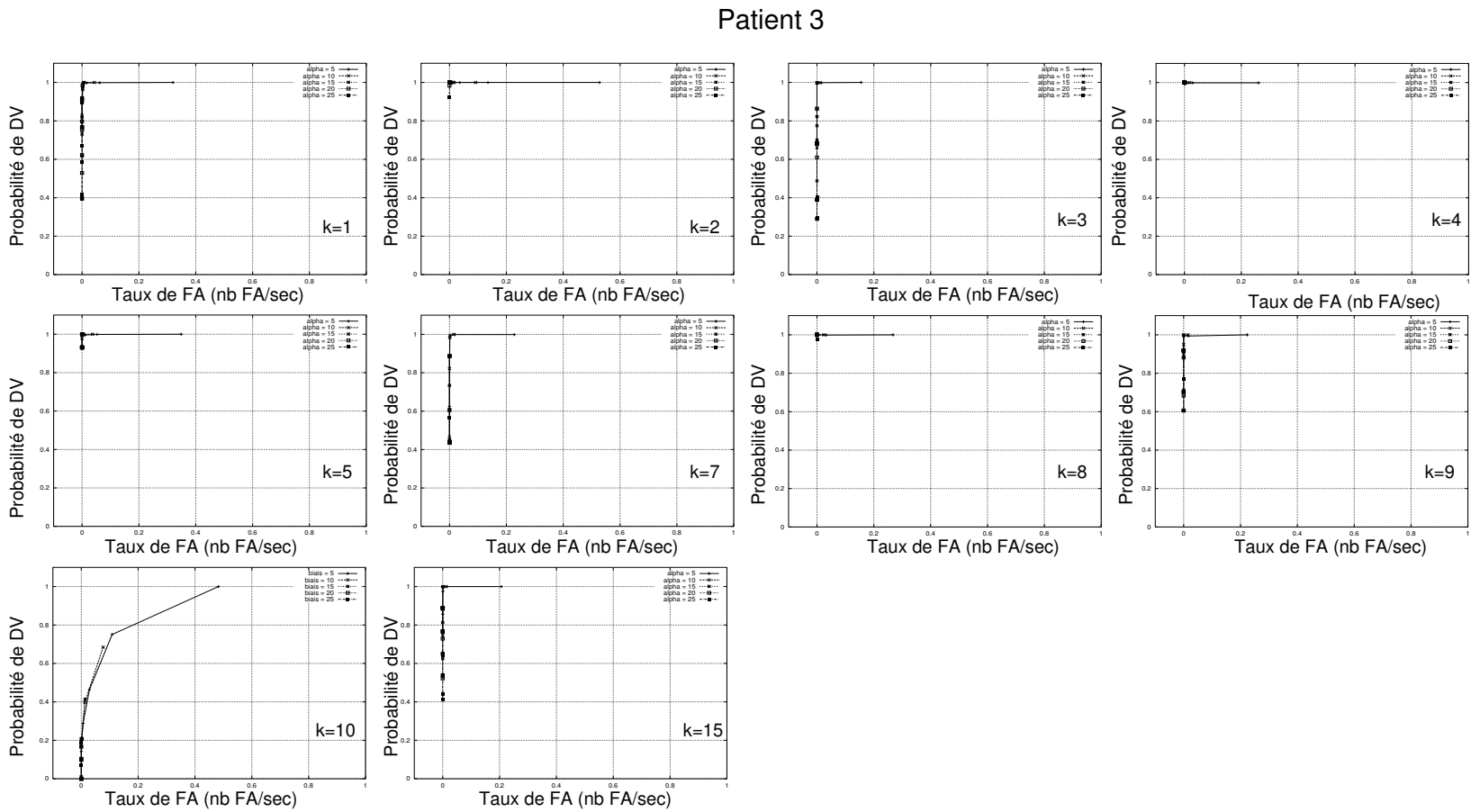


FIG. 2.18: Courbes de performances du détecteur monovoie chez le patient 3 avec décomposition de Gabor. Les voies $k = 6, 11, 12, 13, 14, 16$ sont exclues de l'évaluation.

performances du détecteur sont donc excellentes et il est aisé de choisir un couple (ν, s) qui conduit à $\widehat{P}dv_k^{(j)}=1.0$ et $\widehat{T}fa_k^{(j)}=0.0$.

- L'allure des CDP de la classe 2 est horizontale puis verticale. Cette classe est la plus importante et compte 15 des 34 CDP. Le RSB des AE observées dans ces structures cérébrales est moins important que dans le cas de AE de la classe 1, mais tout de même suffisant pour mener à d'excellentes performances de détection. Il est également possible de choisir un couple (ν, s) qui conduit $\widehat{P}dv_k^{(j)}=1.0$ et $\widehat{T}fa_k^{(j)}=0.0$.
- L'allure des CDP de la classe 3 est horizontale, légèrement coudée, puis verticale. Cette classe compte 10 des 34 CDP. Le détecteur est moins performant, le point du coude de la CDF le plus proche du point $\widehat{P}dv_k^{(j)}=1.0$ et $\widehat{T}fa_k^{(j)}=0.0$ correspond à $\widehat{P}dv_k^{(j)}>0.9$ et $\widehat{T}fa_k^{(j)}<0.1$ ce qui reste acceptable.
- L'allure des CDP de la classe 4 est horizontale, plus fortement coudée, puis verticale. Cette classe est peu importante et compte 2 des 34 CDP. Le détecteur ne permet pas une aussi bonne détection des AE observées, dans ces structures, que pour les autres structures. Le paramétrage du détecteur, le plus satisfaisant, autorise une probabilité de DV entre 0.8 et 0.9 pour un taux de FA compris entre 0.1 et 0.2. Dans le cas $j=1$ et $k=12$, la morphologie des AE observées dans cette structure est pointue donc haute-fréquence mais d'amplitude sensiblement égale à l'activité de fond. Dans le cas $j=3$ et $k=10$, la morphologie des AE observées dans cette structure est peu pointue (bande de fréquence couverte par le banc de filtre trop élevée) mais d'amplitude relativement élevée par rapport à l'activité de fond.

Variabilité temporelle de détection

La VTD correspond à l'écart type de l'erreur d'estimation des dates d'occurrences d'AE correctement détectées. Pour étudier cette variabilité, toutes les AE de la base de donnée ont été considérées. Chacune d'entre elle a été introduite 200 fois dans 6 minutes et 30 sec d'EEG de fond simulé (100 000 échantillons à 256 Hz).

La VTD a été ensuite estimée sur chacun de ces fichiers séparément. La moyenne des m_k^j VTD a ensuite été calculée pour chaque paire (patient,voie)=(j, k). On a ainsi obtenu une population de 34 VTD estimées (voir section 2.2.4.2, calcul de $\widehat{VTD}_k^{(j)}$). Cette opération a été réalisée 2 fois pour 2 stratégies de choix de (ν, s) . Pour chaque voie k d'un patient j donné, 2 paires $(\nu_{1,k}^j, s_{1,k}^j)$ et $(\nu_{2,k}^j, s_{2,k}^j)$ ont été utilisés et ont mené à 2 estimations $\widehat{VTD}_{1,k}^{(j)}$ et $\widehat{VTD}_{2,k}^{(j)}$ qui ont été reportées respectivement dans les parties C1 et C2 du tableau 2.4. Les 2 choix ont été effectués au sein de l'ensemble des couples (ν, s) autorisés, c'est à dire ceux amenant le point $(\widehat{P}dv_k^{(j)}(s, \nu), \widehat{T}fa_k^{(j)}(s, \nu))$ proche du point (1,0) dans le repère des courbes de performances :

1^{er} choix C1 : on a pris $\nu_{1,k}^j$ parmi les plus faibles dans les valeurs autorisées ($\nu_{1,k}^j \approx 5\mu_0$ et $s_{1,k}^j \approx 100\mu_0$).

2^{me} choix C2 : on a pris $\nu_{1,k}^j$ une valeur plus élevée, approximativement dans le milieu du tableau des valeurs autorisées ($\nu_{2,k}^j \approx 20\mu_0$, $s_{1,k}^j \approx 30\mu_0$).

Ces résultats sont présentés dans le tableau 2.4 dans le cas d'un réhaussement des AE par transformation en ondelettes. Les résultats avec un réhaussement par une transformée de Gabor ne sont pas présentés car il sont semblables. La figure 2.19 présente l'histogramme des valeurs $\widehat{VTD}_k^{(j)}$ respectivement dans les cas C1 et C2.

	C1			C2		
k/j	1	2	3	1	2	3
1	0.0031	0.0056	0.0054	0.0021	0.0041	0.0025
2	0.0048	0.0029	0.0030	0.0030	0.0022	0.0022
3	0.0048	0.0046	0.0048	0.0028	0.0023	0.0023
4	0.0131	0.0046	0.0059	0.0024	0.0024	0.0022
5		0.0040	0.0092		0.0026	0.0022
6	0.0047			0.0025		
7	0.0049	0.0059	0.0074	0.0033	0.0024	0.0072
8	0.0043	0.0026	0.0065	0.0023	0.0028	0.0056
9	0.0038		0.0053	0.0022		0.0027
10	0.0041	0.0034	0.0033	0.0024	0.0026	0.0026
11	0.0034	0.0028		0.0021	0.0025	
12	0.0032	0.0040		0.0031	0.0026	
13		0.0029			0.0032	
14	0.010	0.0034		0.0027	0.0037	
15			0.0038			0.0023
16						

TAB. 2.4: Variabilité temporelle de détection $\widehat{VTD}_k^{(j)}$ (exprimée en seconde) avec transformation en ondelettes et pour deux paramétrages différents du détecteur, de type C1 et C2. Les cellules vides correspondent aux structures non explorées par la SEEG ou n'appartenant pas à la ZI du patient.

La comparaison entre un paramétrage de type C1 ou C2 permet dans le cas de C2 de réduire la VTD sur l'ensemble des voies (voir histogramme). Ces résultats s'interprètent facilement à partir du comportement de la somme cumulée. La pente est plus raide lorsque le biais est élevé, le risque d'obtenir un minimal local précédant le "minimum local idéal" est moins important que dans le cas d'un biais faible. Ceci explique la VTD plus faible.

Dans un paramétrage de type C2, la VTD est comprise entre 2 msec et 7 msec. L'histogramme présente 2 VTD singulières, dans 2 structures $(j, k) = (3, 7)$ et $(j, k) = (3, 8)$. Ces VTD proviennent de la procédure d'estimation de la VTD. En effet le RSB des AE, dans une même structure, n'est pas toujours homogène (ce qui est particulièrement le cas de ces deux structures cérébrales). Hors dans notre procédure d'estimation de la VTD, le paramétrage optimal du détecteur est réalisé dans le cas du mélange aléatoire des AE. Ceci a pour effet d'augmenter la VTD individuelle

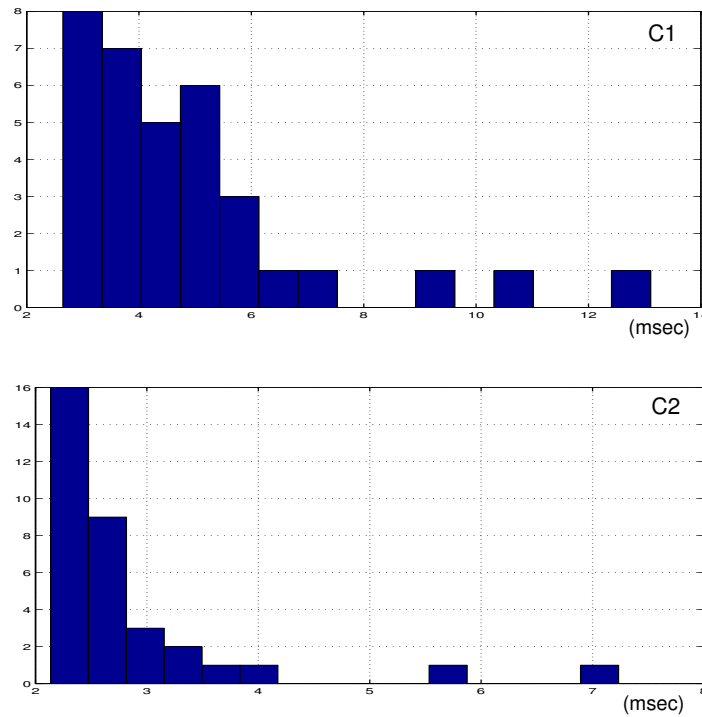


FIG. 2.19: Histogrammes des VTD estimées dans le cas d'un paramétrage C1 ou C2 du détecteur.

$\widehat{VTD}_{k,l}^{(j)}$ pour celles des AE introduites présentant un fort RSB par rapport à la moyenne des RSB des autres AE (la pente de la somme cumulée n'est pas assez raide). Ceci augmente ensuite la VTD d'ensemble calculée par moyennage des VTD individuelles.

2.2.4.4 Synthèse des résultats

Probabilité de détection vraie et taux de fausse-alarme

- Le choix d'un prétraitement par décomposition en ondelettes ou par décomposition de Gabor semble peu important.
- Le paramétrage de la structure de détection n'est pas unique du point de vue du couple (Pdv, Tfa) . Plusieurs couples de valeurs (ν, s) offrent des performances équivalentes.
- Parmi les 34 enregistrements monovoie simulés contenant chacun un millier d'activités épileptiformes, les performances du détecteur sont jugées satisfaisantes dans 32 enregistrements ($\widehat{Pdv}_k^{(j)} > 0.9$ et $\widehat{Tfa}_k^{(j)} < 0.1$). Dans les deux derniers enregistrements, les performances sont plus faibles ($0.8 < \widehat{Pdv}_k^{(j)} < 0.9$ et $0.1 < \widehat{Tfa}_k^{(j)} < 0.2$). Ces valeurs feront référence dans la suite du document pour évaluer les méthodes de formation d'événements multivoies et de recherche d'ensembles d'activation.

Variabilité temporelle de détection

- L'histogramme donné dans la figure 2.19 (dans le cas du paramétrage C2), indique que la variabilité temporelle de détection est acceptable. Cette VTD est de l'ordre de la résolution d'échantillonnage des systèmes utilisés en SEEG ($1/256\text{Hz} = 0.0039\text{ sec}$). Les valeurs aberrantes sont liées à notre procédure d'estimation qui n'identifie pas automatiquement le couple (ν, s) adapté.
- Un résultat important est apparu lors de cette simulation. A performance équivalente en terme de probabilité de DV et de taux de FA, le choix du couple $\{\nu, s\}$ dans l'algorithme de Page-Hinkley a une influence sur la valeur de la VTD. Le biais doit être ni trop faible (cela entraîne des avances à la détection), ni trop élevé (cela entraîne des retards à la détection). Ce résultat peut s'interpréter en considérant par exemple le zoom de la figure 2.7. Le biais optimal est probablement (nous ne l'avons pas expérimenté systématiquement) celui qui entraîne une somme cumulée symétrique (décroissante puis croissante) par rapport à l'instant de détection.
- En première approximation, le couple $(\nu, s) \approx (20\mu_0, 30\mu_0)$, $\mu_0 = \text{mediane}(\vartheta(t))$ peut être choisi, quelque soit le patient, et quelque soit la structure cérébrale explorée afin d'assurer la détection des AE. La VTD associée à ce couple est (en moyenne) de 2.5 msec.

2.3 Formation des événements multivoies

2.3.1 Approche proposée

L'objectif de cette étape est de déterminer les M intervalles temporels $[\delta_j, \dots, \delta_j + D - 1]$, $j = 1, \dots, M$ dans lesquels des ensembles d'au moins N_{min} instants d'activation estimés $\hat{\tau}_{k,i}$ prennent leurs valeurs. Ces ensembles, appelés événements multivoies, sont ensuite codés dans un vecteur $\hat{\Gamma}_j$. Nous faisons l'hypothèse que deux instants d'occurrence consécutifs $\hat{\tau}_{k,i+1}$ et $\hat{\tau}_{k,i}$ ne peuvent appartenir à un même EM. Si on appelle d la durée maximale d'un EM alors :

$$d < \min_{(k,i) \in \{1, \dots, N\} \times_k \{1, \dots, \hat{n}_k\}} (\hat{\tau}_{k,i+1} - \hat{\tau}_{k,i}) \quad (2.8)$$

Les trois méthodes décrites ci-dessous utilisent deux paramètres, une fenêtre temporelle notée D (idéalement proche de d) et un nombre entier N_{min} :

(1) Une approche intuitive est de découper, l'enregistrement vectoriel de taille $T \times N$, en K tronçons contigus de tailles $D \times N$, avec $K = T/D$. Puis, d'extraire les instants d'occurrence (si il en existe au moins N_{min}) au sein de chaque tronçon afin de former un événement multivoies. Cette approche a été utilisée dans l'analyse des co-occurrences d'impulsions nerveuses (assimilables aux AE) dans des groupes fonctionnels de neurones (assimilables aux structures cérébrales explorées) [80]. Le principal défaut de cette technique est de risquer de répartir les instants d'occurrence d'un même EM dans deux blocs consécutifs, et ainsi de ne pas extraire

correctement les EM.

(2) Une seconde approche consiste en un déplacement à $t = \{0, \dots, T - D - 1\}$, croissant dans l'enregistrement de durée T . Si un instant d'occurrence apparaît sur l'une des voies à l'instant t , une fenêtre temporelle de durée D est ouverte et tous les instants d'occurrence prenant leurs valeurs dans l'intervalle $\{t, \dots, t + D - 1\}$ (à condition qu'il y en ai au moins N_{min}) sont extraits pour former un EM. Cette approche a été utilisée dans l'analyse des co-occurrences entre AE observées en EEG de surface [48]. Le défaut de cette procédure est sa sensibilité aux fausses-alarmes. En effet, une fausse-alarme apparaissant plutôt isolément, provoque l'ouverture d'une fenêtre temporelle qui risque de couper un EM se situant juste après et ainsi de créer deux EM distincts.

(3) Nous proposons cette troisième approche qui doit permettre d'éviter partiellement ce phénomène de sensibilité à la fausse-alarme. Afin de l'évaluer, un modèle probabiliste de simulation d'instants d'occurrence intégrant les risques de FA et de ND est présenté dans la section 2.3.3. Ce modèle nous permettra de comparer les performances des approches 2 et 3 en examinant particulièrement leurs performances en absence et en présence de fausses-alarmes (voir section 2.3.4). Les deux méthodes à ouverture de fenêtre et à fenêtre glissante, sont désignées respectivement par les abréviations MOF et MFG. La méthode MFG est présentée dans la section suivante.

2.3.2 Présentation de la méthode MFG

Le principe et l'algorithme de la méthode MFG sont donnés ci-dessous.

Principe de la méthode

Une quantité $N_D(t)$ est définie comme étant égale au nombre d'instants d'occurrence $\hat{\tau}_{k,i}$, $(k, i) \in \{1, \dots, N\} \times_k \{1, \dots, \hat{n}_k\}$, appartenant à la fenêtre glissante $\{t, \dots, t + D - 1\}$. L'idée intuitive est la suivante. Si les $\hat{\tau}_{k,i}$ sont distribués aléatoirement dans le temps et suivant les voies, la quantité $N_D(t)$ présente une fluctuation aléatoire (voir figure 2.20-a), alors que si les $\hat{\tau}_{k,i}$ sont groupés sur de courts intervalles temporels, la quantité $N_D(t)$ est multi-modale (au sens où elle présente des modes « bien dessinés », voir figure 2.20-b. La position d'un maximum local $N_D(\hat{\delta}_j)$ dans la quantité $N_D(t)$ entraînera alors l'ouverture d'une fenêtre temporelle $\{\hat{\delta}_j, \dots, \hat{\delta}_j + D - 1\}$ puis l'extraction des instants d'occurrence inclus dans cette fenêtre.

L'algorithme utilisé

Si elles existent, les intersections entre la statistique $N_D(t)$ et la droite horizontale N_{min} entraînent la formation de \widehat{M} intervalles $\{t_j^+, \dots, t_j^-\}$, $j = 1, \dots, \widehat{M}$. Les instants t_j^+ (respectivement t_j^-) correspondent aux instants de franchissement du seuil N_{min} quand la quantité $N_D(t)$ croît (respectivement décroît). Pour chacun des intervalles $\{t_j^+, \dots, t_j^-\}$, il est alors possible de former un EM par regroupement des $\hat{\tau}_{k,i}$ appartenant à la fenêtre temporelle $\{\hat{\delta}_j, \dots, \hat{\delta}_j + D - 1\}$ telle

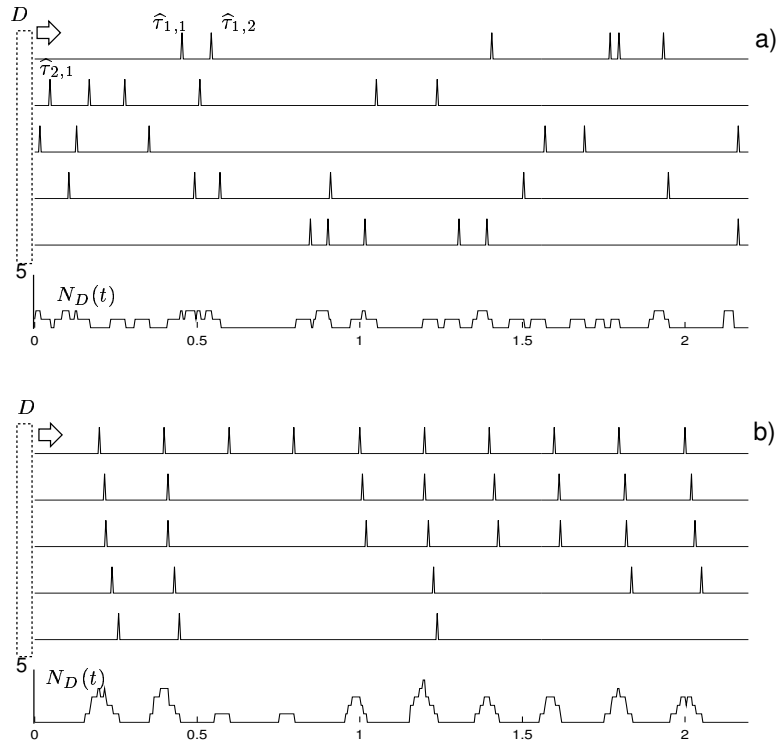


FIG. 2.20: Effets d'une distribution aléatoire (a) ou groupée (b) des instants de détection des activités épileptiformes sur la quantité $N_D(t)$.

que $N_D(\hat{\delta}_j) = \max_{t_j^+ \leq \hat{\delta}_j < t_j^-} N_D(t)$. Si $\hat{\delta}_j$ n'est pas unique (plusieurs maxima locaux de même amplitude), le plus précoce est alors choisi. L'EM est ensuite codé dans un vecteur $\hat{\Gamma}_j$ tel que :

- $\hat{\Gamma}_{k,j} = \hat{\tau}_{k,i}$ si $\hat{\tau}_{k,i} \in \{\hat{\delta}_j, \dots, \hat{\delta}_j + D - 1\}$
- $\hat{\Gamma}_{k,j} = 0$ sinon

La figure 2.21 donne quelques exemples de recherche de maxima locaux dans une statistique $N_D(t)$ simulée.

Les méthodes de formation des événements multivoies sont sensibles aux choix des deux paramètres N_{min} et D . Un sens physiologique peut être associé à chacun de ces paramètres.

- Le paramètre N_{min} contraint la taille des événements multivoies formés : pour des valeurs N_{min} faibles, la méthode isole des EM correspondant à des EPIC peu distribués spatialement alors que pour N_{min} élevées, la méthode extrait des EM correspondant à des EPIC dont la distribution spatiale est plus étendue. Ces derniers peuvent être parfois jugés par les experts comme plus intéressants relativement à l'épilepsie d'un patient donné.
- Le paramètre D dépend des temps de latences fonctionnels entre structures cérébrales. Il

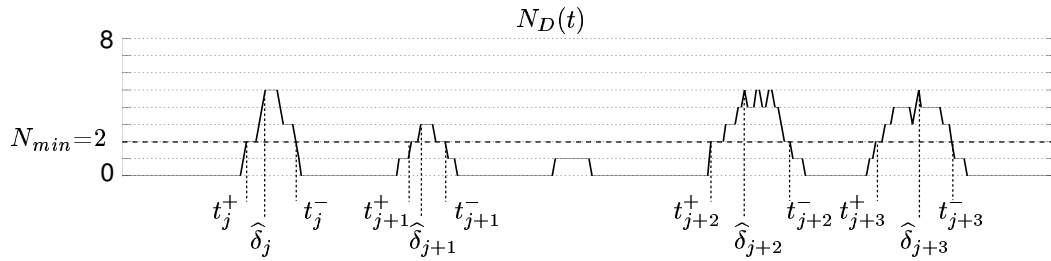


FIG. 2.21: Recherche de maxima locaux par seuillage dans la statistique $N_D(t)$. Si plusieurs maxima de même amplitude apparaissent au sein d'un même intervalle (ex : $\{t_{j+2}^+, \dots, t_{j+2}^-\}$), l'instant correspondant au premier de ces maxima est choisi.

ne doit être ni trop court afin de ne pas dissocier un même EM en deux EM indépendants et consécutifs, ni trop long afin de ne pas fusionner deux EM indépendants et consécutifs en un seul EM. Cet aspect sera largement discuté dans la partie résultat de cette section.

Le modèle probabiliste de génération d'instants d'occurrence utilisé pour les simulations est présenté dans la section suivante.

2.3.3 Présentation d'un modèle probabiliste de contrôle des instants d'occurrence

Au cours du développement et de l'évaluation des méthodes présentées dans cette thèse, nous avons eu recours à un modèle de simulation d'événements multivoies. Le modèle utilisé est un modèle simple qui nous a permis d'évaluer les méthodes de formation des événements multivoies (objet de cette section) mais aussi les méthodes de recherche d'ensembles d'activation et de séquences d'activation qui seront présentées dans le chapitre suivant. Ce modèle est présenté ici dans son intégralité. Lorsque nous l'évoquerons dans le chapitre 3, il sera fait référence à cette section.

Le choix d'un modèle a suscité des interrogations quant au compromis complexité/compréhension. Le modèle choisi est un modèle simple, favorisant la compréhension plutôt que la complexité. Il ne s'agit pas d'un modèle qui repose sur des arguments généraux quand aux mécanismes physiologiques d'activation.

Il permet de simuler périodiquement (tous les $\Delta t = 500$ msec par exemple) des EM suivant des scénarios probabilistes qui contrôlent l'activation spatiale et des lois de probabilités qui contrôlent l'activation temporelle. Ayant à disposition les ordres de grandeur réalistes des probabilités de non-détections (Pnd_k) et des taux de fausses-alarmes (Tfa_k), des non-détections et des fausses alarmes pourront également être simulées. En pratique, la simulation des EM est réalisée en quatre étapes : 1) simulation de M vecteurs Γ_j ($j = 1, \dots, M$), 2) simulation des non-détections,

3) construction d'un signal booléen, 4) simulation des fausses-alarmes dans ce signal booléen. En 1), se sont les Γ_j qui sont simulés et non les $\hat{\Gamma}_j$ car ici les instants simulés sont considérés comme les instants vrais.

2.3.3.1 La simulation des vecteurs Γ_j

Les coordonnées des vecteurs Γ_j sont déterminées suivant des scénarios probabilistes. Par convention, une des N coordonnées est obligatoirement active (avec une probabilité certaine). La valeur prise par cette coordonnée dans Γ_j est égale à $\delta_j = (j+1) \times \Delta t$, de telle sorte qu'un événement multivoies apparaît périodiquement au début de chaque bloc de durée Δt (sauf le premier). Cette date parfaitement déterminée conduit par introduction de probabilités conditionnelles et de distributions de probabilités discrètes (pas temporel = $1/Fech$) pour les différents retards entre co-occurrences, à la réalisation d'un scénario aléatoire qui est explicitement de nature causale. Les coordonnées non activées dans une réalisation sont fixées égales à zéro.

Dans le but de former des Γ_j dont le support temporel d'activation d_j est borné (voir section 1.3.2.1), les distributions de probabilités des retards d'activation sont uniformes pour chacun d'entre eux avec indépendance entre les différents retards. Avec cette famille de lois, un événement multivoies Γ_j aura une durée d'activation d_j majorée par une constante d . La valeur d est choisie relativement faible par rapport à Δt , dans le but d'éviter le recouvrement temporel de deux EM consécutifs.

Plus précisément, un scénario peut être présenté sous la forme d'un graphe orienté dans lequel :

- le noeud d'origine (situé en haut par convention) correspond à la coordonnée certaine
- les coordonnées actives du vecteur Γ_j sont représentées par des noeuds
- les probabilités conditionnelles et les intervalles temporels d'activation sont des attributs associés aux arcs orientés.

Afin d'illustrer cela, la figure 2.22 propose un scénario d'activation spatio-temporel de 5 voies parmi 6 possibles, la voie 5 étant une voie inactive (activée avec une probabilité nulle). La voie 4 (coordonnée certaine c'est à dire activé avec une probabilité égale à 1) conditionne l'activation de la voie 2 suivant une probabilité conditionnelle égale à 0.75 et suivant une latence d'activation prenant sa valeur, suivant une uniforme, dans l'intervalle temporelle $\{t_4+50 \text{ msec}, t_4+150 \text{ msec}\}$. Par convention, l'activation d'une voie peut être conditionnée par l'activation de plusieurs autres voies si ces voies sont toutes actives. Dans l'exemple de la figure 2.22 et pour la voie 6, la loi de transition choisie est $P(6/1, 3)=0.6$ et $P(6/\bar{1}, \bar{3})=0.0$, ce qui signifie que la voie 6 est activée avec une probabilité égale à 0.6 si et seulement si la voie 1 et la voie 3 l'ont été précédemment. L'intervalle temporel d'activation est dans le modèle arbitrairement ajusté sur l'instant d'occurrence le plus tardif des activations temporelles conditionnant son apparition.

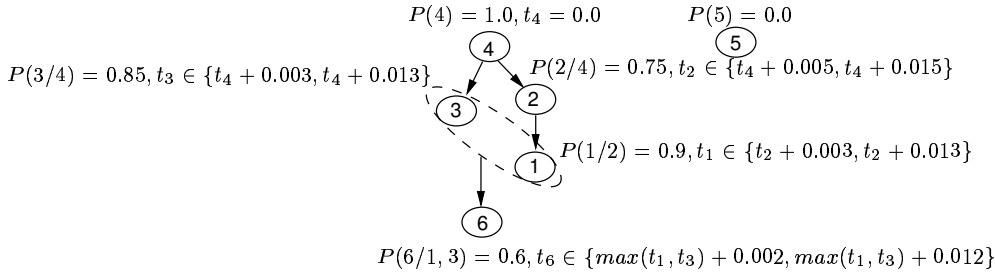


FIG. 2.22: Exemple d'un scénario probabiliste d'activation.

2.3.3.2 Simulation des non-détections

Les non-détections ne sont pas utilisées dans ce chapitre mais seulement dans le chapitre 3. Nous avons cependant préféré expliquer leur simulation en même temps que celle des fausses-alarms. Pour simuler les non-détections, M vecteurs Γ_j^{+ND} sont construits à partir des M vecteurs Γ_j . Chaque coordonnée $\Gamma_{k,j}^{+ND}$ est liée à la coordonnée $\Gamma_{k,j}$ par une loi de probabilité conditionnelle : $P(\Gamma_{k,j}^{+ND} = 0.0 / \Gamma_{k,j} \neq 0.0) = Pnd_k$, où Pnd_k est la probabilité conditionnelle de non-détection sur la voie k , $k = 1, \dots, N$ (voir section 1.6.3.3).

2.3.3.3 Simulation des fausses-alarms

Les fausses-alarms peuvent bien évidemment intervenir n'importe où sur l'axe des temps. Pour les modéliser, il a été utile d'introduire un signal vectoriel booléen comme indiqué ci-dessous.

Les vecteurs Γ_j^{+ND} sont utilisés pour générer un signal vectoriel booléen à temps discret $S(t) = [s_1(t), \dots, s_k(t), \dots, s_N(t)]^\dagger$ de durée $(M+1)\Delta t$. Les signaux $s_k(t)$ sont définis comme suit :

$$\text{pour } (k, j) \in \{1, \dots, N\} \times_k \{1, \dots, M\} \quad s_k(\Gamma_{k,j}^{+ND}) = \begin{cases} 1 & \text{si } \Gamma_{k,j}^{+ND} \neq 0.0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Suivant cette convention, le signal $S(t)$ est une succession de $M+1$ blocs contigus de largeur Δt contenant, au début de chaque bloc (sauf le premier), les intervalles temporels de durées maximales d correspondant aux M événements multivoies simulés. Dans une représentation graphique, les événements monovoie seront présentés par des traits verticaux d'amplitude égale à 1. La figure 2.23 présente un signal vectoriel booléen généré d'après 10 réalisations du scénario probabiliste d'activation présenté dans la figure 2.22 ($Pnd_k = 0$, $\forall k$, et $\Delta t = 0.2$ sec).

Les fausses-alarms sont alors simulées sur chaque voies k en modifiant, $\forall t = 0, \dots, T-1$ la valeur de l'échantillon $s_k(t)$ suivant la loi de probabilité conditionnelle :

$$P(s_k(t) = 1 / s_k^-(t) = 0) = \frac{Tfa_k}{F_{ech}}$$

où $s_k^-(t)$ désigne la valeur s_k avant modification éventuelle par de la FA, Tfa_k est le taux de fausse-alarme exprimé en nombre de FA par seconde, et F_{ech} est la fréquence d'échantillonnage

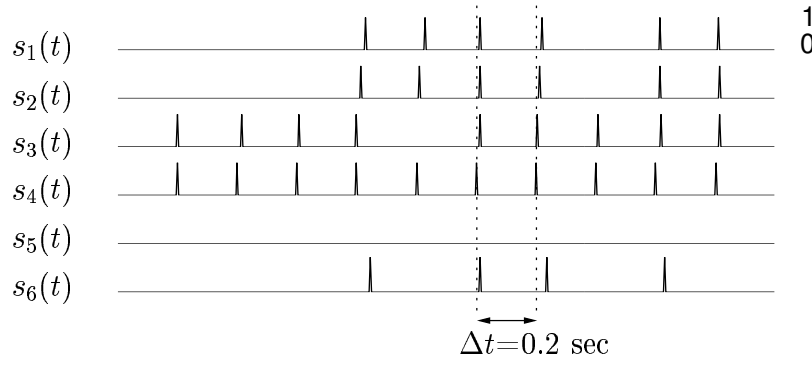


FIG. 2.23: Simulation d'une suite de 10 événements multivoies. La voie 4 est la voie certaine et la plus précoce. Elle entraîne une réalisation probabiliste et causale suivant le scénario probabiliste donné. Les EM ont une durée maximale d ($d=0.015+0.013+0.012=0.040$ sec) et apparaissent périodiquement tous les Δt ($\Delta t=0.2$ sec).

exprimée en Hertz. Pour une voie k , les fausses-alarmes sont distribuées séquentiellement, en veillant à ce qu'aucune FA ne soit trop proche d'un instant de détection vrai ou faux déjà antérieur (lié à l'hypothèse $d < \min_{(k,i) \in \{1,\dots,N\} \times_k \{1,\dots,n_k\}} (\tau_{k,i+1} - \tau_{k,i})$). Le signal vectoriel $S(t)$, généré à l'issue de ces trois étapes, est alors disponible afin d'évaluer les méthodes de formation d'événements multivoies.

2.3.4 Mesure de performances sur simulation

Les effets de N_{min} et D sur le comportement des méthodes MFG et MOF sont présentés dans la section 2.3.4.1 sur la base d'une première simulation sans non-détections et sans fausses-alarmes. Ces deux méthodes sont ensuite comparées lors d'une seconde simulation en présence de fausses-alarmes (voir section 2.3.4.2).

Les performances sont évaluées en comparant deux à deux les coordonnées respectives des vecteurs $\widehat{\Gamma}_{j_e}$, $j_e = 1, \dots, \widehat{M}$, formés (ensembles d'activation estimés) par l'une ou l'autre des méthodes MFG et MOF, et les vecteurs Γ_j , $j = 1, \dots, M$ simulés à l'aide des modèles probabilistes (ensembles d'activation vrais).

Un EM formé $\widehat{\Gamma}_{j_e}$ sera dit vrai si il existe un vecteur colonne Γ_j , $j = 1, \dots, M$, dans la matrice Γ tel que :

$$\widehat{\Gamma}_{j_e} = \Gamma_j$$

et ce même EM formé $\widehat{\Gamma}_{j_e}$ sera dit faux sinon. Le nombre d'EM vrais est noté \widehat{M}_v et le nombre d'EM faux est noté \widehat{M}_f ($\widehat{M} = \widehat{M}_v + \widehat{M}_f$). Avec ces notations, la fréquence de formation vraie et la fréquence de formation fausse sont introduites comme étant égales à :

$$Ffv = \frac{\widehat{M}_v}{M}$$

et

$$Fff = \frac{\widehat{M}_f}{M}$$

La figure 2.24 illustre le principe de la simulation et de la mesure de performance réalisée pour évaluer MOF et MFG.

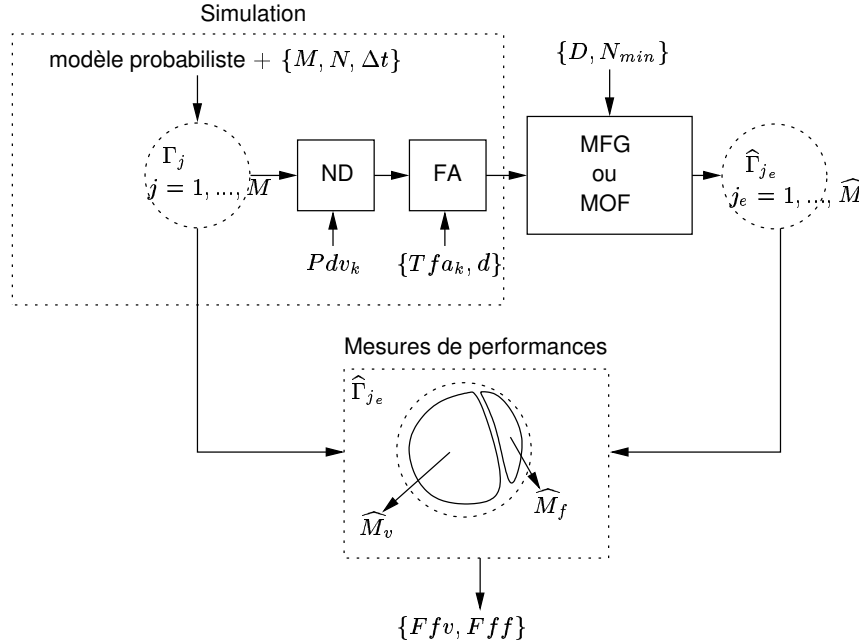


FIG. 2.24: Principe de mesures de performances des méthodes de formation d'EM. Les M EM vrais (Γ_i) sont tout d'abord simulés puis affectés par des erreurs de mesure (non-détections et fausses-alarmes). La méthode de formation utilisée (MFG ou MOF) reconstruit partiellement ces EM simulés. Les EM extraits (\widehat{M}) sont partitionnés dans le but de déterminer : les EM faux (\widehat{M}_f) et les EM vrais (\widehat{M}_v). Les quantités M , \widehat{M} , \widehat{M}_v , \widehat{M}_f sont alors utilisées pour déterminer la fréquence de formation vraie (Ffv) et la fréquence de formation fausse (Fff).

2.3.4.1 Choix des paramètres D et N_{min} en absence de FA

Présentation de la simulation :

La simulation compte 1000 événements multivoies ($M = 1000$) impliquant 8 voies ($N = 8$) qui apparaissent toutes les 500 msec ($\Delta t = 0.5$). Les vecteurs Γ_j sont générés avec le scénario probabiliste suivant : la coordonnée 1 est la coordonnée certaine, les probabilités conditionnelles sont toutes choisies égales et telles que $P(j/i) = 0.9$, $i = 1, \dots, 7$, $j = i + 1$, et les délais d'activation sont tous soumis à la même loi uniforme : $t_j \in \{t_i + 0.000 \text{ sec}, t_i + 0.020 \text{ sec}\}$, $i = 1, \dots, 7$,

$j = i + 1$, $t_1 = 0.0$. Suivant ce modèle, les probabilités de formation des événements multivoies de 1, 2, 3,..., 8 événements monovoie sont respectivement de 1, 0.9, 0.9^2 , ..., 0.9^7 . Le retard moyen entre l'activation de deux instants d'occurrence consécutifs est de 10 msec et la durée maximale d'un événement multivoies est de $d=0.14$ msec. Les méthodes de formation des EM sont appliquées, pour différentes valeurs de $D = \{0.01, 0.025, 0.05, \dots, 0.5\}$ et de $N_{min} = \{1, 2, \dots, 8\}$, au signal vectoriel simulé.

Présentation des résultats obtenus avec MFG :

Les résultats sont présentés dans la figure 2.25.

- Pour $D < 0.14$ sec, la probabilité de formation vraie est faible car la procédure sépare certains EM simulés en plusieurs EM de plus petites tailles. Ce qui s'explique par le fait que la statistique $N_D(t)$ fluctue beaucoup sur le support temporel des EM (création de plusieurs petits maximums locaux) et franchit plusieurs fois le seuil $N_{min}=1$, créant de ce fait plus d'EM.
- Pour $\Delta t - d < D < \Delta t$, la probabilité de formation vraie est également faible car la fenêtre de fusion excède la durée minimale séparant deux EM consécutifs. La procédure commence à fusionner des EM consécutifs : la quantité $N_D(t)$ reste toujours élevée et ne repasse pas au dessous du seuil $N_{min}=1$.
- Pour $d \leq D \leq \Delta t - d$, 100% des EM sont correctement formés.

Présentation des résultats obtenus avec MOF :

Les résultats sont présentés dans la figure 2.26. Pour des valeurs de D trop faibles ($D < d$), MOF ne peut correctement extraire les EM simulés, en revanche quand $D \in [d, \Delta t]$, la MOF reconstruit correctement 100% des EM simulés.

Conclusion sur le choix des paramètres D et N_{min}

Quelque que soit la méthode utilisée (MFG ou MOF), si $D < d$, les EM ne sont pas correctement reconstruits car ces méthodes fragmentent les EM simulés. En revanche si D est suffisamment grande ($D > d$), MOF reconstruit sans erreurs les EM simulés. A noter que MFG reconstruit correctement les EM sur un intervalle temporel plus faible ($D \in [d, \Delta t - d]$), alors que pour $D \in [\Delta t - d, \Delta t]$, elle commence à fusionner les EM consécutifs. A cet égard en absence de FA et à performance équivalente, la méthode MOF est la moins sensible au choix de D .

2.3.4.2 Sensibilités de MFG et MOF aux fausses-alarmes

Présentation de la simulation :

Le scénario probabiliste et les paramètres M , N , Δt sont les mêmes que dans la section précédente. En revanche un taux de FA ($Tfa=0.2$ FA/sec) est appliqué sur chacune des voies. Ces fausses-alarmes n'engendrent pas les même effets suivant la méthode utilisée.

Présentation des résultats obtenus avec MFG :

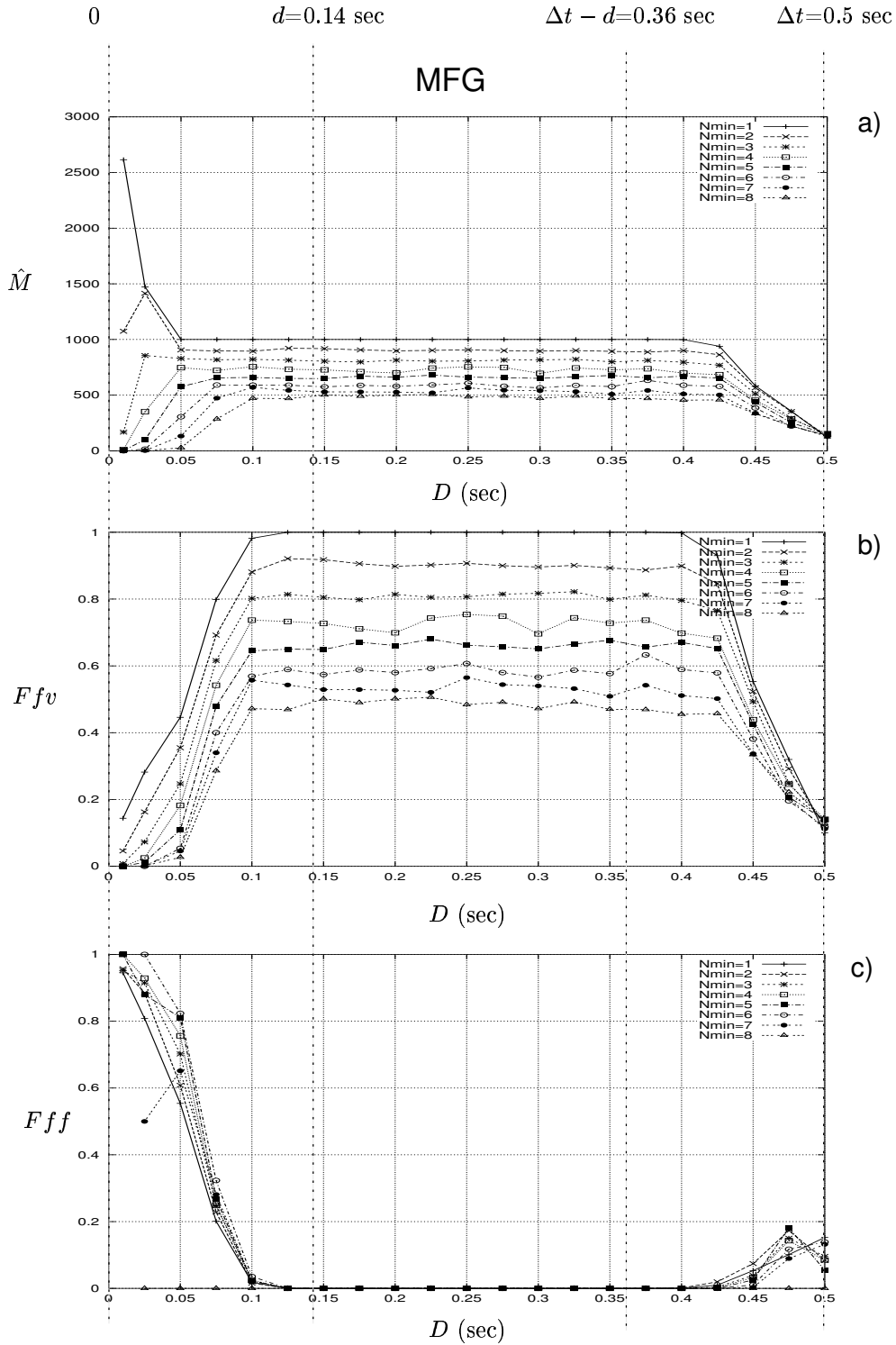


FIG. 2.25: Effet de N_{min} et D sur le nombre d'événements multivoies formés \hat{M} (a), la fréquence de formation-vraie Ffv (b), et la fréquence de formation-fausse Fff (c) avec MFG.

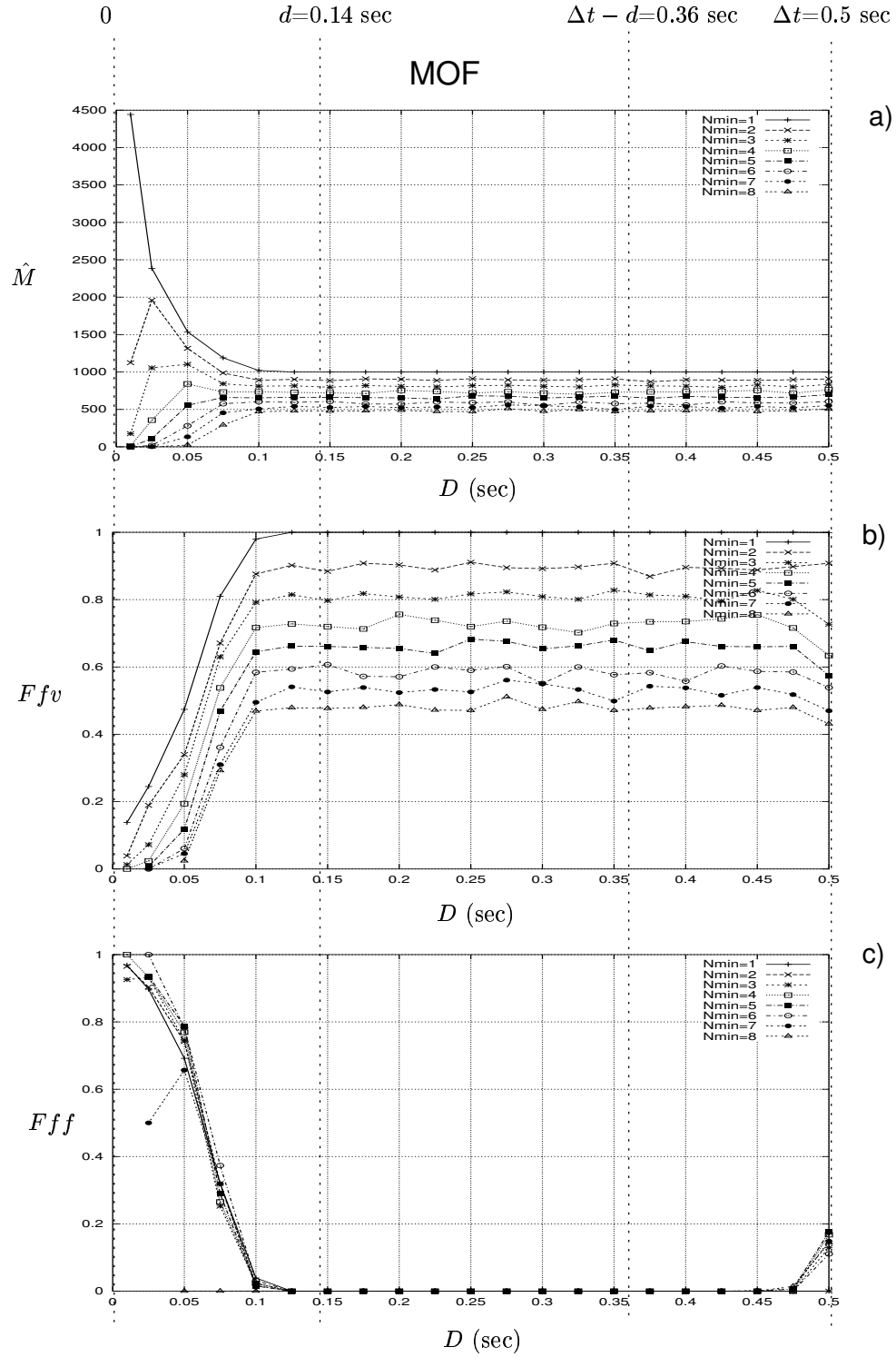


FIG. 2.26: Effet de N_{min} et D sur le nombre d'événements multivoies formés \hat{M} (a), la fréquence de formation-vraie Ffv (a), et la fréquence de formation-fausse Fff (c) avec MOF

Les résultats sont présentés dans la figure 2.27. La comparaison entre ces résultats et les résultats obtenus sans FA (voir figure 2.25), indique que la présence de FA augmente \widehat{M} et ne permet pas de reconstruire correctement tous le EM simulés. On note également que la méthode est plus performante pour des N_{min} élevés ce qui est normal car des fausses-alarmes isolées sont alors « filtrées ».

Présentation des résultats obtenus avec MOG :

Les résultats obtenus en utilisant MFG sont présentés dans la figure 2.28. La comparaison entre ces résultats et les résultats obtenus sans FA (voir figure 2.26), indique également que la présence de FA augmente \widehat{M} et ne permet pas de reconstruire correctement tous le EM simulés. En comparant les résultats donnés par MFG et MOF, on remarque qualitativement sur les courbes, que si D est correctement choisie ($d \leq D \leq \Delta t - d$), MFG est plus performante. Pour exemple le couple ($D=0.2$ sec, $N_{min}=3$) permet d'atteindre une Ffv proche de 0.8 et une Fff proche de 0.1 avec MFG, alors que ce même couple permet d'atteindre une Ffv proche de 0.7 et une Fff proche de 0.25 avec MOG. Cette différence de performance entre MFG et MOG a été évoquée dans la section 2.3.1. Avec MOF, une fausse-alarme qui apparaît isolément, provoque l'ouverture d'une fenêtre temporelle pouvant couper un EM situé juste derrière et ainsi créer deux EM distincts créant ainsi deux formations fausses. La MFG possède un effet mémoire, qui permet a posteriori d'éliminer les petits EM pouvant être liés à des fausses-alarmes.

Conclusion sur les sensibilités de MFG et MOF à la de fausse-alarme

En absence de fausses-alarmes, MOF est moins sensible au choix du paramètre D relativement à MFG qui doit être paramétrée avec plus de précautions. En revanche en présence de fausses-alarmes, MFG est plus performante à condition de choisir D telle que $d \leq D \leq \Delta t - d$. Par ailleurs, MFG possède un effet mémoire plus prononcé que MOF qui peut pénaliser les performances : si $\Delta t/2 \leq d < \Delta t$, il est alors impossible de déterminer une valeur D qui permette à la statistique $N_D(t)$ de redescendre à zéro après chaque EM. En revanche, si d (durée maximale d'un événement multivoies) et Δt (durée séparant deux EM consécutifs) respectent la condition $d < \Delta t/2$ alors la reconstruction est acceptable.

Quelque soit la méthode de formation d'EM utilisée, il semble important que des connaissances anatomo-physiologiques déterminent qualitativement les latences physiologiques d (durée maximal d'un événement multivoies) et Δt (durée séparant deux EM consécutifs). Autant, le paramètre d peut être physiologiquement borné (< 220 msec dans le lobe temporal selon [47]), autant le paramètre Δt (choisi arbitrairement constant dans nos simulations) peut varier d'un enregistrement à l'autre suivant état général du patient (veille, sommeil, précritique, postcritique, ...). Il est important que ces paramètres soient relativement stables au sein des enregistrements analysés. Nous proposons ici de laisser le choix des paramètres D et N_{min} aux experts épileptologues qui les adapterons suivant l'état du patient.

2.4 Discussion

En conclusion de ce chapitre, nous devons rappeler et discuter brièvement les choix (parfois arbitraires) que nous avons faits lors du développement de la méthode de détection des activités épileptiformes.

- Les ondes lentes évoquées dans [55] (voir section 2.2.1.2) n'ont pas été considérées dans ce travail. Des améliorations pourraient être réalisées en ajustant la bande passante des filtres de la structure de réhaussement, à la bande de fréquence de ces ondes lentes mais les VTD obtenues seraient probablement plus grandes.
- Les méthodes de détection d'activités épileptiformes de type *linear predictive methods*, qui selon [81] et [60] offrent des performances intéressantes, ont été écartées dans ce travail par manque de temps. La méthode présentée dans ce document (structure de réhaussement des AE + Page Hinkley) devra être comparée ultérieurement à des détecteurs de ce type.
- Les paramètres g_l dans la structure de réhaussement auraient pu faire l'objet d'une optimisation.
- Le choix des 5 paramètres de l'algorithme de Page-Hinkley (μ_0, ν, s, h, G), réalisé empiriquement par l'utilisateur dans ce chapitre, pourrait s'effectuer de manière plus élaborée. Par exemple μ_0 pourrait être estimés sur des durées plus longues (de l'ordre de la minute).

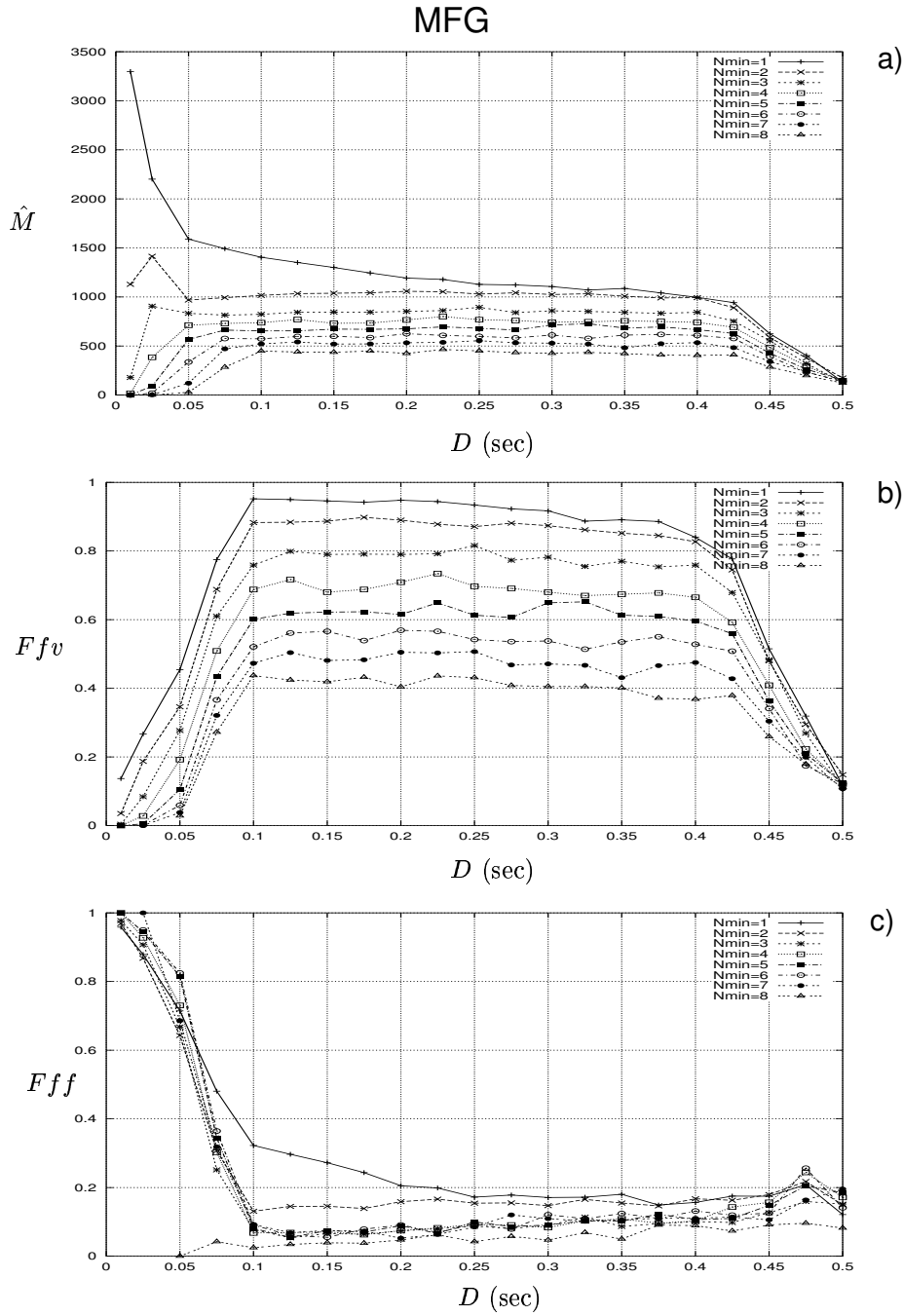


FIG. 2.27: Effet de N_{min} et D sur le nombre d'événements multivoies formés \hat{M} (a), la fréquence de formation-vraie F_{fv} (b), et la fréquence de formation-fausse F_{ff} (c) avec MFG avec simulation d'un taux de FA de 0.2 FA/sec sur chaque voie.

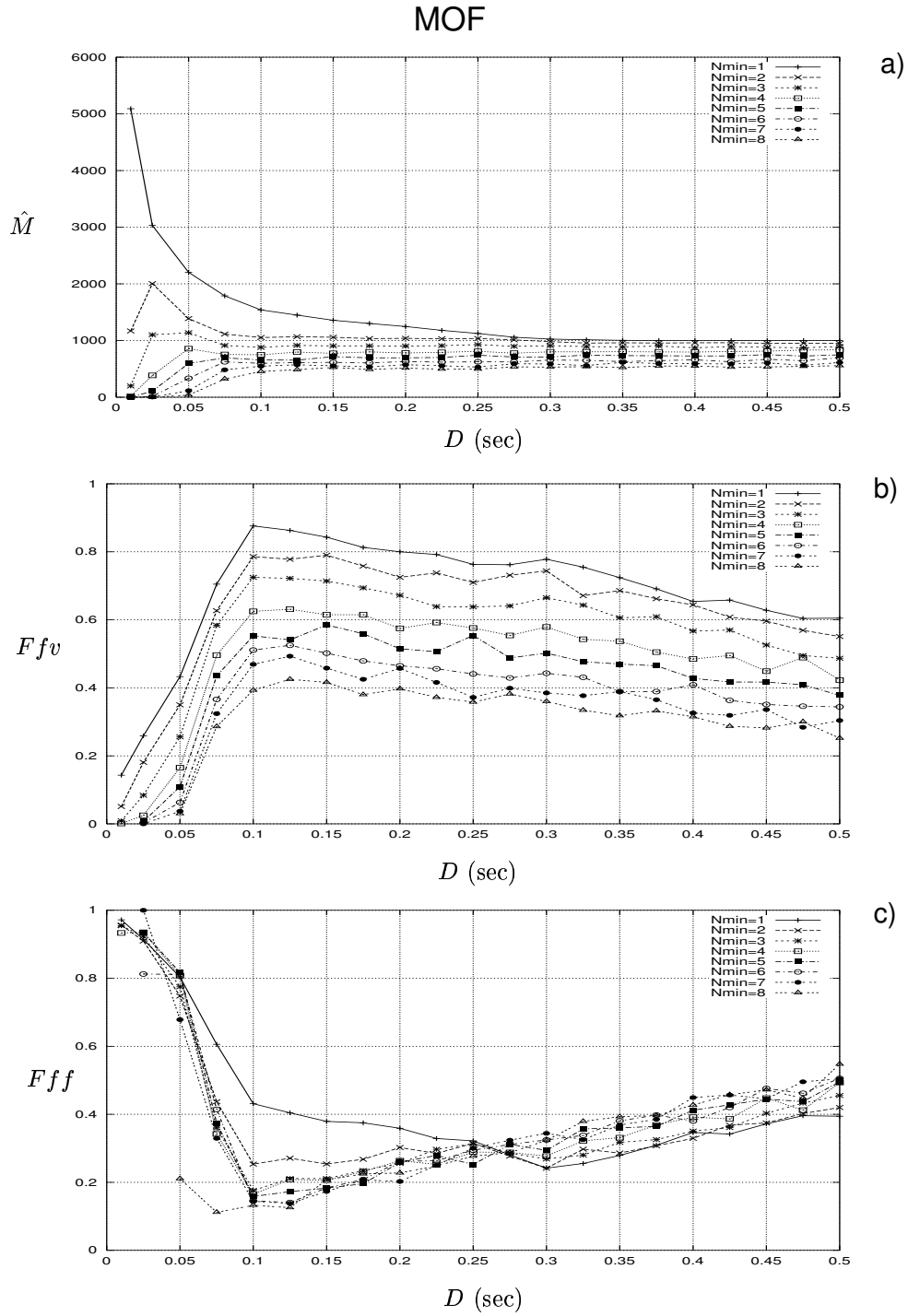


FIG. 2.28: Effet de N_{min} et D sur le nombre d'événements multivoies formés \hat{M} (a), la fréquence de formation-vraie Ffv (b), et la fréquence de formation-fausse Fff (c) avec MOF avec simulation d'un taux de FA de 0.2 FA/sec sur chaque voie.

Chapitre 3

Recherche d'ensembles d'activation séquentiels

3.1 Introduction

L'objectif de ce chapitre est de rechercher les sous-ensembles de voies coinjointement, fréquemment, et significativement impliquées, éventuellement de manière ordonnée temporellement, dans des événements multivoies (EM). Ceci correspond à une analyse à la fois en espace (quelles sont les voies activées conjointement ?) et en temps (dans un ordre temporel reproductible ?). Cette étape est également appelée analyse de l'activation spatio-temporelle des EM. Dans notre approche, nous proposons de ne pas traiter directement et l'aspect spatial et l'aspect temporel. L'analyse est ainsi décomposée en tout d'abord une recherche d'ensembles d'activation (EA) correspondant à l'analyse de l'activation spatiale puis en une recherche de séquences d'activation (SA) correspondant à l'analyse de l'ordonnancement temporel au sein des ensembles d'activation formés.

Les méthodes proposées pour la recherche d'ensembles d'activation et pour la recherche de séquences d'activation seront présentées respectivement dans les sections 3.2 et 3.3. Ces méthodes devront être particulièrement robustes aux effets des erreurs de mesure (fausses-alarmes, non-détection, variabilité temporelle de détection). Concernant l'extraction des ensembles d'activation, un intérêt tout particulier sera accordé à l'effet des fausses-alarmes sur la pertinence des ensembles d'activation extraits. Concernant la mise en évidence de séquences d'activation, la variabilité temporelle du détecteur sera intégrée dans l'estimation des latences.

3.2 Recherche des ensembles d'activation

Le problème de la recherche d'ensembles d'activation est énoncé et illustré dans la section 3.2.1. Deux méthodes exploratoires de recherches d'EA sont proposées (section 3.2.2) et détaillées dans les sections 3.2.3 et 3.2.4.

3.2.1 Définitions générales et énoncé du problème

Des définitions générales concernant la théorie des ensembles sont données dans la section 3.2.1.1. Ces définitions sont ensuite utilisées pour énoncer trois conditions que devront remplir les ensembles d'activation recherchés (voir section 3.2.1.2). Un exemple illustre l'application de ces conditions dans la section 3.2.1.3.

3.2.1.1 Définitions générales

Un ensemble est un groupe d'éléments pris dans un espace noté E . Les ensembles seront notés par des lettres majuscules et les éléments par des lettres minuscules. Pour exemple, en employant la lettre W , un ensemble de n éléments sera noté $W = \{w_1, \dots, w_n\}$. Pour préciser la taille (cardinal) d'un ensemble de n éléments, celui-ci pourra être appelé un n -ensemble. Cette dernière sera également notée $|W|$ (cardinal de W).

Un sur-ensemble W^+ de W est un autre ensemble tel que tous les éléments de W appartiennent à W^+ . Un sous-ensemble W_- de W est un autre ensemble tel que tous ces éléments appartiennent à W . Les notations $W_- \subset W \subset W^+$ seront alors utilisées. Les ensembles notés W^{+1} sont des sur-ensembles de W tels que $|W^{+1}| = |W| + 1$. Les ensembles notés W^{-1} sont des sous-ensembles de W tels que $|W^{-1}| = |W| - 1$. L'ensemble vide sera noté $\{\emptyset\}$. Le nombre de sous-ensembles d'un n -ensemble est 2^n ($2^n - 1$ si l'on retire l'ensemble vide).

Fréquence d'occurrence d'un ensemble

Si une expérience est réalisée n fois et que l'événement e apparaît n_e fois alors la fréquence relative d'occurrence de l'événement e est notée $F(e) = \frac{n_e}{n}$. D'après la loi des grands nombres, si n augmente indéfiniment, la fréquence relative d'occurrence converge vers la probabilité d'occurrence notée $P(e)$. Dans la suite du document, la fréquence relative d'occurrence sera appelée fréquence d'occurrence ou simplement fréquence et sera d'autre part parfois notée $\hat{P}(e)$ (probabilité estimée de e).

3.2.1.2 Énoncé du problème

Nous reprenons ici la formalisation et les notations données dans la section 1.6.4.2 du chapitre 1. Rappelons que dans notre application, nous avons formellement une expérience qui est répétée M fois et qui aboutit à M réalisations prenant la forme de M vecteurs B_j de booléens de taille N . Les vecteurs B_j sont donc assimilés à des réalisations indépendantes d'un vecteur aléatoire $\underline{X} = [X_1, \dots, X_N]^\dagger$ de coordonnées aléatoires X_1, \dots, X_N chacune à valeurs dans $\{0, 1\}$. Nous utiliserons ici la notation $W = \{w_1, \dots, w_n\}$ (les w_i distincts étant pris dans $\{1, \dots, N\}$) pour désigner l'événement $\{X_{w_1} = 1, \dots, X_{w_n} = 1\}$ (les coordonnées X_i prenant une valeur quelconque pour $i \notin \{w_1, \dots, w_n\}$).

La fréquence (nombre de réalisations / nombre d'essais) de W sera notée $F(W)$. Dans ce contexte, en transposant les 3 conditions énoncées dans la section 1.6.4.2 pour de valeurs de probabilités, on aboutit à :

C1 : Un ensemble W sera déclaré λ -fréquent si :

$$F(W) \geq \lambda, \lambda \in [0, 1] \quad (3.1)$$

C2 : Un ensemble W sera déclaré significativement λ -fréquent s'il remplit la condition 3.1 et si :

$$F(\{w_1, \dots, w_n\}) \gg \prod_{i=1}^n F(\{w_i\}) \quad (3.2)$$

ce qui correspond à une fréquence donnée de $\{w_1, \dots, w_n\}$ nettement supérieure au produit des fréquences marginales et donc à la non indépendance statistique des variables aléatoires booléennes X_{w_i} , $i = 1, \dots, n$.

C3 : Un ensemble W sera déclaré significativement λ -fréquent et η -maximal s'il remplit les conditions 3.1 et 3.2 et s'il n'admet pas de sur-ensembles W^{+1} significativement λ -fréquent tels que :

$$\frac{F(W^{+1})}{F(W)} \leq 1.0 - \eta, \eta \in [0, 1] \quad (3.3)$$

plus η sera élevé plus W sera « autonome et caractéristique ».

Les ensembles d'activation $\{w_1, \dots, w_n\} \subset \{1, \dots, N\}$ recherchés sont les ensembles qui remplissent ces trois conditions. Il seront également appelés des ensembles λ -fréquents, significatifs, et η -maximaux.

3.2.1.3 Illustration sur un exemple

Considérons un enregistrement multivoies à 5 voies ($N=5$), dans lequel des événements multivoies apparaissent suivant le scénario probabiliste¹ présenté dans la figure 3.1. La voie 1 est toujours activée et la voie 5 ne l'est jamais. Les EA a priori possibles (sans connaissance d'un modèle) impliquant au moins une voie sont au nombre de $2^N - 1 = 31$. Elles peuvent être présentées sous la forme d'un treillis [82] (voir figure 3.2).

En interprétant suivant le modèle, les ensembles d'activation possibles sont les ensembles $\{1\}$, $\{1, 2\}$, $\{1, 4\}$, $\{1, 2, 4\}$, $\{1, 2, 3\}$, $\{1, 2, 3, 4\}$. Leurs fréquences tendront respectivement vers les valeurs : $F(\{1\}) = 1.0$, $F(\{1, 2\}) = 0.9$, $F(\{1, 4\}) = 0.8$, $F(\{1, 2, 4\}) = 0.72$, $F(\{1, 2, 3\}) = 0.63$,

¹Ce modèle probabiliste a été présenté en détail dans la section 2.3.3

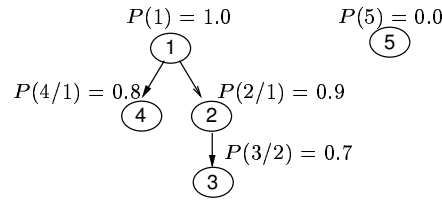


FIG. 3.1: Un exemple de scénario probabiliste d'activation impliquant cinq voies.

$$F(\{1, 2, 3, 4\}) = 0.504.$$

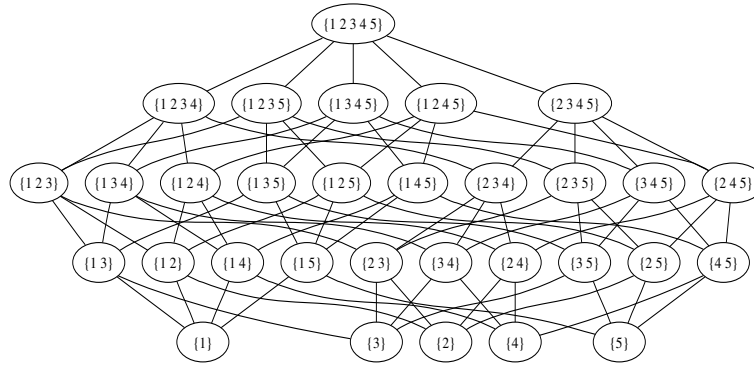


FIG. 3.2: Le treillis des EA possibles non-vides pouvant impliquer 5 voies.

Voici comment les conditions 1, 2, et 3 sélectionnent (ou « filtrent ») les EA parmi les 31 EA possibles représentés dans la figure 3.2.

1. $\forall \lambda > 0$, la condition 1 doit permettre d'exclure les 16 ensembles $\{5\}$, $\{1\ 5\}$, $\{2\ 5\}$, $\{3\ 5\}$, $\{4\ 5\}$, $\{1\ 2\ 5\}$, $\{1\ 3\ 5\}$, $\{1\ 4\ 5\}$, $\{2\ 3\ 5\}$, $\{2\ 4\ 5\}$, $\{3\ 4\ 5\}$, $\{1\ 2\ 3\ 5\}$, $\{1\ 2\ 4\ 5\}$, $\{1\ 3\ 4\ 5\}$, $\{2\ 3\ 4\ 5\}$, $\{1\ 2\ 3\ 4\ 5\}$ contenant la voie 5 car les fréquences de ces ensembles sont toutes nulles (en absence de fausses-alarmes). Pour des valeurs de $\lambda \in]0, 1]$, l'effet sélectif de cette condition est illustré et commenté dans la figure 3.3.
2. La condition 2 n'exclura (statistiquement) ici, pour un nombre suffisant de réalisations, aucun EA consistant vis à vis du modèle. En absence de fausses-alarmes, aucun d'entre eux n'est constitué d'une union d'événements élémentaires indépendants.
3. $\forall \eta > 0$, la condition 3 doit permettre d'exclure les 9 ensembles $\{2\}$, $\{3\}$, $\{4\}$, $\{2\ 3\}$, $\{1\ 3\}$, $\{2\ 4\}$, $\{3\ 4\}$, $\{2\ 3\ 4\}$, $\{1\ 3\ 4\}$, car ces ensembles n'apparaissent jamais seuls (en absence de non-détection fausse). Ces ensembles ont des fréquences égales à la fréquence d'au moins un de leurs sur-ensembles. C'est le cas de l'ensemble $\{1, 3, 4\}$ dont la fréquence est égale à la fréquence du sur-ensemble $\{1, 2, 3, 4\}$. Dans ce cas : $F(\{1, 2, 3, 4\})/F(\{1, 3, 4\}) = 1.0 \not\leq 1 - \eta$ et implique le rejet de l'ensemble $\{1, 3, 4\}$. Pour des valeurs de $\eta \in]0, 1]$, l'effet sélectif de cette condition est illustré et commenté dans la figure 3.4.

Les ensembles répondant aux trois conditions doivent être dans l'idéal les 6 ensembles d'activation simulés. Un choix optimal des paramètres λ et η doit permettre de passer de 31 ensembles candidats aux 6 EA recherchés. Pour $\lambda = 0.0$ et $\eta = 0.0$, aucun ensemble n'est exclu. En revanche plus ces paramètres seront élevés et plus les conditions 1 et 3 seront respectivement sélectives jusqu'au cas extrême $\lambda = 1.0$ et $\eta = 1.0$ où il ne peut rester que l'ensemble d'activation $\{1\}$.

Les figures 3.3 et 3.4 présentent respectivement les effets de λ et η sur la sélection (« filtrage ») des EA.

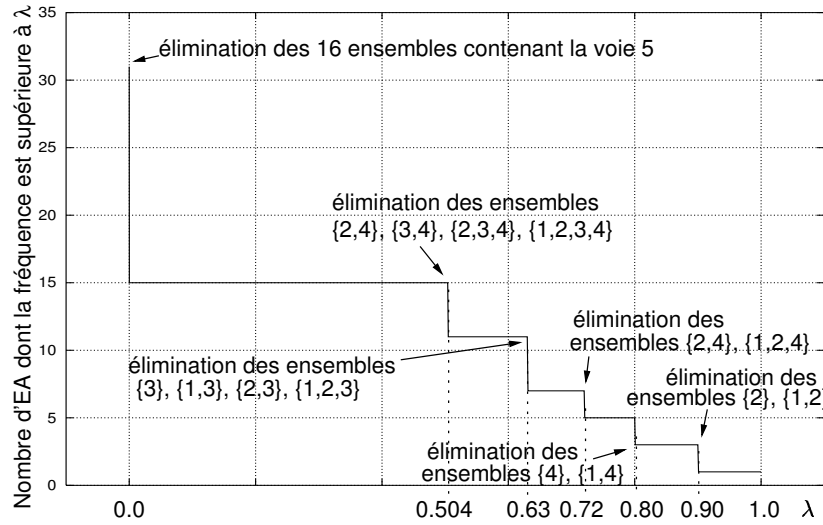


FIG. 3.3: Influence du paramètre λ sur l'élimination des EA possibles avec η fixé à 0. Pour $\lambda = 0.0$, tous les ensembles sont λ -fréquents. Lorsque λ devient légèrement positif, les 15 ensembles contenant la voie 5 deviennent non λ -fréquents. Quand λ devient supérieur à 0.504, 4 nouveaux ensembles disparaissent dont l'ensemble $\{1,2,3,4\}$ qui fait partie des EA simulés. L'augmentation de λ jusqu'à sa valeur limite, entraîne l'élimination successive de tous les ensembles sauf l'ensemble $\{1\}$ qui est l'ensemble certain.

Trois remarques peuvent être faites aux vues des courbes montrées dans ces figures.

- Pour $\lambda = 0.0$ et $\eta = 0.0$, tous les EA potentiels ($2^N - 1$) sont retenus alors que pour $\lambda = 1.0$ et $\eta = 1.0$, il ne peut subsister au maximum qu'un EA. Concernant l'application clinique, ces paramètres devront être fixés empiriquement par l'expert.
- Dans le cadre de notre modèle de simulation, pour assurer une extraction optimale des EA simulés, il suffira en absence de FA et de ND, de choisir λ tel que sa valeur soit inférieure à la probabilité de l'EA simulé le moins fréquent (dans notre exemple $\lambda \leq p(\{1, 2, 3, 4\}) = 0.504$) et η inférieur à 1.0 moins la probabilité conditionnelle d'activation maximale (c'est à dire $1 - \eta > \text{probabilité d'activation conditionnelle maximale}$). Dans notre scénario d'activation, cette probabilité conditionnelle d'activation maximale est $p(2/1) = 0.9$.

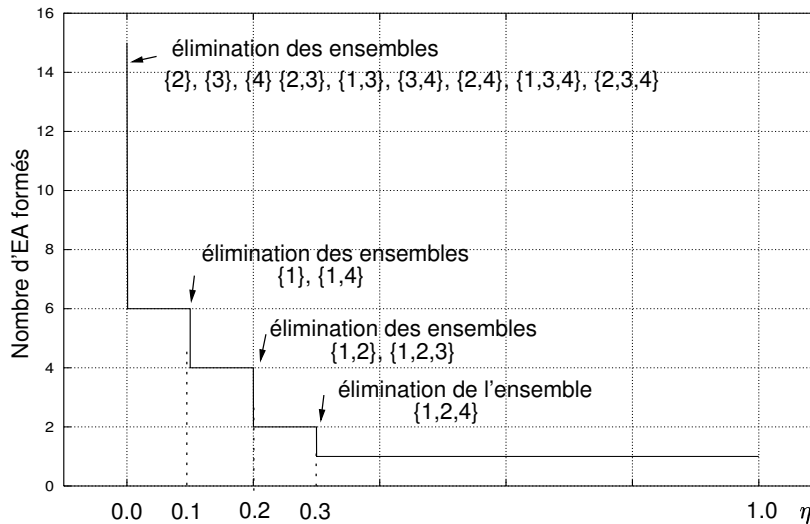


FIG. 3.4: Influence du paramètre η sur l'élimination des EA possibles avec λ fixé à 0.1. Pour $\eta = 0$, les 15 sous-ensembles de l'ensemble $\{1,2,3,4\}$ sont η -fréquents. Lorsque η devient légèrement positif, les 9 ensembles $\{2\}$, $\{3\}$, $\{4\}$, $\{2,3\}$, $\{1,3\}$, $\{2,4\}$, $\{3,4\}$, $\{2,3,4\}$, $\{1,3,4\}$ disparaissent car pour chacun de ces ensembles, il existe au moins un sur-ensemble dont la fréquence est proche de la sienne. Lorsque $\eta > 0.1$, les deux ensembles $\{1\}$ et $\{1,4\}$ sont éliminés : le premier car $\frac{F(\{1,2\})}{F(\{1\})} = 0.9 > 1 - \eta$ et le second car $\frac{F(\{1,2,4\})}{F(\{1,4\})} = 0.9 > 1 - \eta$. L'augmentation progressive de η entraîne l'élimination de tous les ensembles sauf l'ensemble $\{1,2,3,4\}$ qui n'a pas de sur-ensemble.

3.2.2 Les deux méthodes proposées

Ces méthodes explorent le treillis des ensembles possibles afin de ne retenir que les ensembles d'activations, c'est à dire les ensembles λ -fréquents, significatifs, et η -maximaux.

La première méthode est constituée de trois étapes (une étape par condition). La première étape recherche les ensembles λ -fréquents. La seconde étape contrôle la significativité. La dernière étape contrôle la maximalité. Cette méthode est appelée REF/CS/CM (Recherche des Ensembles λ -Fréquents puis Contrôle de la Significativité puis Contrôle de la Maximalité).

La seconde méthode est constituée de deux étapes (les deux premières conditions sont traitées conjointement). La première étape recherche conjointement des ensembles λ -fréquents et significatifs. La dernière étape contrôle la maximalité. Cette méthode est appelée REFS/CM (Recherche des Ensembles λ -Fréquents significatifs puis Contrôle de la Maximalité).

La méthodologie complète de recherche d'ensemble d'activation utilisant REF/CS/CM ou REFS/CM est présentée schématiquement dans la figure 3.5. Ces deux méthodes ne traitent pas directement l'information contenue dans la matrice Γ mais travaillent sur une matrice de booléen B telle que chaque élément $[B_{k,j}]$ de B vaut 1 si $\Gamma_{k,j} \neq 0$ et vaut 0 sinon. La transformation $\Gamma \rightarrow B$ est appelée un prétraitement dans la figure 3.5. Les deux premières étapes de la méthode

REF/CS/CM (étape REF et étape CS) seront détaillées dans la section 3.2.3. La première étape de la méthode REFS/CM (étape REFS) sera détaillée dans la section 3.2.4. L'étape CM commune aux deux méthodes est présentée ultérieurement dans la section 3.2.5. Les EA extraits à l'issue de chacune des deux méthodes sont ensuite présentés sous une forme graphique. Ce mode de visualisation est présenté dans la section 3.2.6.

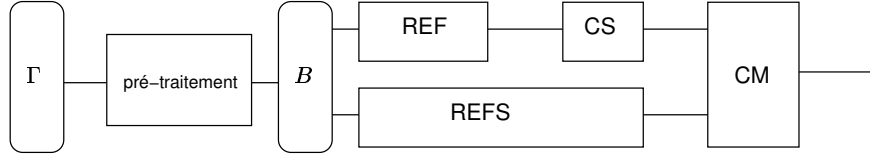


FIG. 3.5: *Pré-traitement et recherche des EA par deux méthodes : REF/CS/CM ou REFS/CM.*

3.2.3 La méthode REF/CS/CM

L'étape REF (Recherche d'Ensembles λ -Fréquents) est réalisée à l'aide d'un algorithme efficace de fouille de données appartenant à la classe des méthodes de recherche de règles d'associations dans des bases de données volumineuses. Ces méthodes relèvent du champ disciplinaire appelé « data mining ». Cet algorithme itératif permet, pour un seuil fixe λ , d'extraire tous les ensembles λ -fréquents. La méthode REF est détaillée dans la section 3.2.3.1.

Le traitement CS (Contrôle de la Significativité) est utilisé afin de rejeter les ensembles λ -fréquents non-significatifs. Ce post-traitement est réalisé par comparaison entre un intervalle de confiance calculé pour la probabilité théorique correspondant au terme de gauche et la valeur du membre de droite dans l'équation ci-dessous :

$$F(\{w_1, \dots, w_n\}) \gg \prod_{i=1}^n F(\{w_i\})$$

Le contrôle statistique (CS) est présenté dans la section 3.2.3.2.

3.2.3.1 Étape REF

Depuis une dizaine d'années, des travaux en data mining proposent de nombreux algorithmes très efficaces permettant d'extraire les ensembles λ -fréquents de bases de données. L'algorithme APRIORI est l'un de ces algorithmes. Il a été proposé la même année dans deux équipes [49] et [50].

Le principe de base de cet algorithme repose sur les deux propriétés suivantes :

- tous les sous-ensembles d'un ensemble λ -fréquent sont λ -fréquents
- tous les sur-ensembles d'un ensemble non λ -fréquent sont non λ -fréquents

En considérant la base de donnée B (la matrice booléenne des réalisations des vecteurs $\underline{X} = [X_1, \dots, X_N]^\dagger$), l'algorithme APRIORI utilise un seuil λ fixe et procède par itérations successives. Lors de la $n^{\text{ème}}$ itération, les n -ensembles candidats sont générés à partir des $(n - 1)$ -ensembles retenus à l'itération précédente et un balayage de B est réalisé afin d'éliminer les n -ensembles non λ -fréquents. Les n -ensembles λ -fréquents sont ensuite utilisés à l'itération $n + 1$ pour générer les $(n + 1)$ -ensembles candidats et ainsi de suite. L'algorithme s'arrête à l'itération m lorsqu'il n'existe plus de m -ensembles candidats. L'algorithme APRIORI est donné ci-dessous. Les notations et le pseudo-code disponible dans [83] sont présentés respectivement dans le tableau 3.1 et dans l'algorithme 2.

F_k	Ensemble des k -ensembles λ -fréquents. Chaque élément de cet ensemble possède deux champs : ensemble et fréquence
C_k	Ensemble des k -ensembles candidats. Chaque élément de cet ensemble noté c possède deux champs : ensemble et fréquence
B	Ensemble des M réalisations. B est considéré ici comme un ensemble de M ensembles constitué de ces coordonnées non nulles. Les ensembles de B sont notés b

TAB. 3.1: Notations utilisées dans l'algorithme APRIORI

Algorithm 2 Pseudo-code de l'algorithme APRIORI

Entrée : base de donnée B ; seuil λ ;

Sortie : $\bigcup_k F_k$; % l'ensemble des k -ensembles λ -fréquents %

1) $F_1 = \{1\text{-ensembles } \lambda\text{-fréquents}\}$; %détermination des 1-ensembles λ -fréquents

2) **pour** ($k=2$; $F_{k-1} \neq \emptyset$; $k++$) **faire**

3) $C_k = \text{apriori-gen}(F_{k-1})$; %construction de k -ensembles candidats

4) **pour chaque** réalisation $b \in B$ **faire**

5) $C_b = \text{subset}(C_k, b)$; %détermine les candidats contenus dans la réalisation b

6) **pour chaque** candidat $c \in C_b$ **faire** $c.\text{fréquence}++$; **fin pour**

7) **fin pour**

8) $F_k = \{c \in C_k \mid c.\text{fréquence} \geq \lambda\}$;

9) **fin pour**

10) **retourner** $\bigcup_k F_k$;

Durant la première itération de l'algorithme (ligne 1), tous les 1-ensembles F_1 sont construits par balayage de B . Chaque itération k suivante (lignes 2 à 9) se subdivise en deux phases. Durant la première phase (ligne 3), l'ensemble C_k des k -ensembles candidats est construit par union des $(k - 1)$ -ensembles λ -fréquents distincts dans F_{k-1} et présentant $k - 2$ éléments communs. Cette phase est réalisée par la procédure apriori-gen. Durant la seconde phase (lignes 4 à 8), un balayage de la base de donnée est réalisé afin de déterminer la fréquence de chacun des k -ensembles candidats dans C_k et les k -ensembles λ -fréquents sont insérés dans l'ensemble F_k . Lors de ce balayage, pour chaque réalisation b , l'ensemble C_b des k -ensembles candidats dans C_k qui sont inclus dans b est déterminé (ligne 5) et la fréquence de chacun de ces candidats inclus est

incrémentée (ligne 6). La découverte des ensembles contenus dans une réalisation est réalisée par la procédure subset. Ces itérations cessent lorsque aucun nouvel ensemble candidat ne peut être généré, c'est à dire lorsque $F_{k-1} = \emptyset$.

La procédure apriori-gen(F_{k-1})

La procédure apriori-gen reçoit un ensemble F_{k-1} de $(k-1)$ -ensembles λ -fréquents comme paramètre. Elle retourne un ensemble C_k de k -ensembles candidats. Le pseudo-code est présenté dans l'algorithme 3. Durant la première partie de la procédure (lignes 1 à 3), deux $(k-1)$ -ensembles λ -fréquents noté p et q et appartenant à F_{k-1} sont joints si les $k-2$ premiers éléments qui les composent sont identiques². Ceci s'appuie sur le fait que chaque ensemble est présenté sous la forme d'une liste ordonnée suivant l'ordre naturel des entiers codant les numéros de voies. Le k -ensemble construit est inséré dans C_k . Durant la deuxième partie de la procédure (lignes 4 à 8), les k -ensembles candidats dont l'un des sous-ensemble s de taille $k-1$ ne se trouve pas dans F_{k-1} sont supprimés. Cette procédure est également très efficace car elle permet d'éliminer a priori certains candidats sans avoir à parcourir la base de donnée.

Pour illustrer ce point, considérons l'ensemble F_2 des 2-ensembles λ -fréquents suivants : $\{1,2\}$, $\{1,3\}$, $\{2,3\}$, $\{2,5\}$. Lors de la première phase de la procédure (lignes 1 à 3), deux ensembles candidats $\{1,2,3\}$ et $\{2,3,5\}$ sont construits. Lors de la seconde phase de la procédure (lignes 4 à 8), tous les $(k-1)$ -ensembles de chacun de ces candidats sont déterminés : $\{1,2\}$, $\{1,3\}$, $\{2,3\}$, $\{2,5\}$, $\{3,5\}$. Comme $\{3,5\}$ n'appartient pas à F_2 , l'ensemble candidat $\{2,3,5\}$ est exclu de C_3 .

Algorithm 3 *Pseudo-code de la procédure apriori-gen*

Entrée : ensemble F_{k-1} de $(k-1)$ -ensembles λ -fréquents ;

Sortie : ensembles C_k des k -ensembles candidats ;

- 1) **pour chaque** paire p et q de $(k-1)$ -ensembles appartenant à F_{k-1}
 - 2) si $p[1]=q[1], \dots, p[k-2] = q[k-2], p[k-1] < q[k-1]$ alors insérer $\{p[1], p[2], p[k-1], q[k-1]\}$ dans C_k % cette propriété utilise le fait que les ensembles sont ordonnés suivant le numéro de voie
 - 3) **fin pour**
 - 4) **pour chaque** ensemble candidat $c \in C_k$ **faire**
 - 5) **pour chaque** sous-ensemble s de c de taille $k-1$ **faire**
 - 6) si $(s \notin F_{k-1})$ alors supprimer c de C_k ;
 - 7) **fin pour**
 - 8) **fin pour**
 - 9) **retourner** C_k ;
-

La procédure subset(C_k, b)

La procédure subset reçoit un ensemble C_k de k -ensembles candidats et une observation b (un ensemble) comme paramètre. Elle retourne un ensemble C_b de k -ensembles candidats de C_k

²Le $k^{\text{ème}}$ élément d'un ensemble c est noté $c[k]$.

contenus dans b .

Illustration de l'algorithme APRIORI sur un exemple

Le tableau 3.2 présente une base de donnée B constituée de 5 réalisations impliquant 5 éléments. L'algorithme APRIORI est appliqué à B pour un seuil $\lambda=2/5$.

numéro de voie \ numéro de réalisation	1	2	3	4	5
1	1	1	1	1	1
2	0	1	1	1	1
3	0	1	0	0	1
4	0	1	0	1	0
5	0	1	0	0	0

TAB. 3.2: Exemple d'une matrice B (base de données). Ici, les vecteurs colonnes (un vecteur de booléen) correspond aux réalisations. Attention, en analyse de données, les réalisations sont généralement les vecteurs colonnes.

Lors de la première itération ($k=1$), le 1-ensemble $\{5\}$ est supprimé car sa fréquence (égale à $1/5$) est inférieure à λ . A l'itération $k=2$, les fréquences des 2-ensembles candidats $\{1\ 2\}$, $\{1\ 3\}$, $\{1\ 4\}$, $\{2\ 3\}$, $\{2\ 4\}$, $\{3\ 4\}$ sont testées et le 2-ensemble $\{3\ 4\}$ est supprimé car sa fréquence est égal à $1/5$. A l'itération $k=3$, les fréquences des 3-ensembles candidats $\{1\ 2\ 3\}$ et $\{1\ 2\ 4\}$ sont testées. Les ensembles $\{1\ 2\ 3\}$ et $\{1\ 2\ 4\}$ sont retenues car leurs fréquences sont supérieures au seuil λ . Lors de l'itération $k=4$, aucun 4-ensemble n'a pu être généré, il s'agit du critère d'arrêt de l'algorithme. La figure 3.6 présente, en utilisant le treillis des ensembles possibles, les ensembles λ -fréquents et les ensembles non λ -fréquents produit par l'algorithme APRIORI. Cet algorithme qui fouille le treillis du bas vers le haut est plus efficace que l'algorithme exhaustif. En effet, quand un k -ensemble non λ -fréquent est identifié tous ses sur-ensembles, forcément non λ -fréquents, sont exclus de la recherche. Le temps de calcul de cet algorithme a une borne inférieure de $O(\|C\| \cdot M)$, où $\|C\|$ représente la somme des tailles des ensembles candidats à tester et où M est le nombre de réalisations contenus dans la matrice B [83].

3.2.3.2 Étape CS

Le post-traitement consiste en un test d'indépendance appliqué à chacun des ensembles λ -fréquents extraits par la méthode REF. Pour un ensemble $\{w_1, \dots, w_n\}$ l'hypothèse statistique :

$$P(\{w_1, \dots, w_n\}) \gg \prod_{i=1}^n P(\{w_i\})$$

est testée au moyen d'un intervalle de confiance construit pour le membre de gauche de cette inégalité. Par construction, les fréquences $F(\{w_1, \dots, w_n\})$ et $F(\{w_i\})$ sont toutes supérieures à λ .

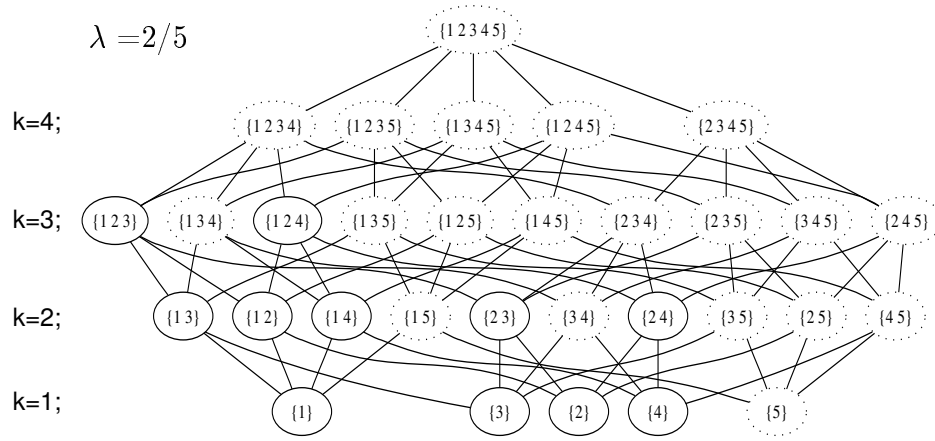


FIG. 3.6: Ensembles λ -fréquents (ellipses en traits pleins) et non λ -fréquents (ellipses en traits pointillés) extraits avec l'algorithme APRIORI pour un seuil $\lambda=2/5$.

Rappelons que l'estimation par intervalle de confiance de la probabilité P d'un événement consiste à construire, à partir de la fréquence expérimentale \hat{P} (calculée sur n essais indépendants) avec laquelle e est réalisé, un intervalle (aléatoire) $I(\hat{P})$ tel que $P_r(P \in I(\hat{P})) = \beta$ où β est une probabilité de confiance donnée. La fréquence de l'événement e dans n expériences indépendantes est égale à la moyenne arithmétique des réalisations $X_i(\omega)$, $i = 1, \dots, n$, X_i étant la variable aléatoire qui, à l'issue de la $i^{\text{ème}}$ expérience prend la valeur 1 si e est réalisé et 0 sinon. Ici, $\omega \in \Omega$ est un résultat élémentaire de l'expérience aléatoire et $X(\omega)$ la réalisation correspondante de la variable aléatoire X .

La fréquence expérimentale \hat{P} est la variable aléatoire :

$$\hat{P} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

Pour tout i , la variable X suit une loi de Bernoulli de paramètre p . La moyenne statistique de la variable \hat{P} vaut P et sa variance vaut $\frac{P(1-P)}{n}$. Lorsque le nombre de réalisations n est relativement important et que la probabilité P n'est ni trop grande ni trop petite, la loi de \hat{P} peut être approximée par une loi gaussienne. En pratique, l'approximation peut être faite pour $\min(nP, n(1-P)) > 4$ [84].

La moyenne et la variance de \hat{P} sont, respectivement

$$m_{\hat{P}} = P \text{ et } \sigma_{\hat{P}} = \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}}$$

Pour P fixée et pour une probabilité de confiance β , l'intervalle $I(P, \varepsilon_\beta) = [P - \varepsilon_\beta, P + \varepsilon_\beta]$ peut être introduit tel que :

$$P(\hat{P} \in [P - \varepsilon_\beta, P + \varepsilon_\beta]) = \beta$$

$$P(|\hat{P} - P| < \varepsilon_\beta) = \beta$$

Les couples (P, \hat{P}) qui vérifient cette relation sont à l'intérieur d'une ellipse de confiance d'équation :

$$(\hat{P} - P)^2 = \frac{t_\beta^2}{n} P(1 - P)$$

avec

$$t_\beta = \Phi^{-1}\left(\frac{1 + \beta}{2}\right)$$

ou Φ^{-1} est la fonction inverse de la fonction de répartition de la loi de Gauss de moyenne nulle et de variance unité.

Après résolution de cette équation, les deux racines sont :

$$P_1 = \frac{\hat{P} + \frac{1}{2} \frac{t_\beta^2}{n} - t_\beta \sqrt{\frac{\hat{P}(1-\hat{P})}{n} + \frac{1}{4} \frac{t_\beta^2}{n^2}}}{1 + \frac{t_\beta^2}{n}}$$

$$P_2 = \frac{\hat{P} + \frac{1}{2} \frac{t_\beta^2}{n} + t_\beta \sqrt{\frac{\hat{P}(1-\hat{P})}{n} + \frac{1}{4} \frac{t_\beta^2}{n^2}}}{1 + \frac{t_\beta^2}{n}}$$

On peut alors introduire un intervalle aléatoire appelé intervalle de confiance pour P de niveau de confiance β vaut :

$$I_\beta = [P_1, P_2] = [P_1(\hat{P}, t_\beta), P_2(\hat{P}, t_\beta)]$$

Pour n grand, les grandeurs $\frac{1}{2} \frac{t_\beta^2}{n}$ et $\frac{1}{4} \frac{t_\beta^2}{n^2}$ deviennent négligeables et on peut utiliser les relations :

$$P_1 = \hat{P} - t_\beta \sqrt{\frac{\hat{P}(1-\hat{P})}{n}}$$

$$P_2 = \hat{P} + t_\beta \sqrt{\frac{\hat{P}(1-\hat{P})}{n}}$$

Dans notre application, le nombre de réalisations (nombre d'événements multivoie M) est généralement supérieur à 100. Les formules approchées pour n grands pourront être alors utilisées.

Membre de gauche

Suivant ces formules, il est immédiat de déterminer l'intervalle de confiance du terme de gauche pour une probabilité de confiance β , une fréquence $F(\{w_1, \dots, w_n\})$, et un nombre de réalisations \hat{M} suffisamment important ($\hat{M} \times F(\{w_1, \dots, w_n\}) > 4$ et $\hat{M} \times (1 - F(\{w_1, \dots, w_n\})) > 4$).

Pour exemple, considérons un EA potentiel $\{w_1, \dots, w_n\}$ extrait d'un ensemble de 100 événements multivoies dont la fréquence $F(\{w_1, \dots, w_n\})$ est égale à 0.2. Pour une probabilité de confiance β égale à 95% ($t_\beta=1.96$), l'intervalle de confiance vaut $I_\beta=[0.122, 0.278]$.

Membre de droite

Pour le membre de droite, les nombres n_{w_i} de réalisations sur lesquels sont calculés les $F(\{w_i\})$ étant relativement élevés, nous avons considéré que

$$\prod_{i=1}^n F(\{w_i\}) \simeq \prod_{i=1}^n P(\{w_i\})$$

Le rejet de l'hypothèse d'indépendance a été ainsi effectué si et seulement si la valeur $\prod_{i=1}^n F(\{w_i\})$ n'appartient pas à l'intervalle de confiance estimé sur le membre de gauche.

3.2.4 La méthode REFS/CM

Cette méthode procède en deux étapes. Lors de la première (REFS), la combinatoire est explorée en recherchant les ensembles significativement λ -fréquents. La seconde étape (CM) commune à la méthode REF/CS/CM est ultérieurement explicitée dans la section 3.2.5.

L'étape REFS est réalisée à l'aide d'une méthode déjà utilisée dans l'analyse des co-occurrences d'impulsions nerveuses dans des groupes fonctionnels de neurones [80] puis appliquée aux co-occurrences d'activités épileptiformes observées en EEG de surface [48]. Cette méthode exploratoire est conceptuellement proche de l'algorithme APRIORI. Elle parcourt de bas en haut le treillis des ensembles possibles. Toutefois à chaque itération, en plus de tester la fréquence de l'ensemble candidat, elle teste également sa significativité au moyen d'une statistique suivant une loi du χ^2 à 1 degré de liberté. Le χ^2 est construit à partir d'une table de contingence (2×2) ([85],[86]). Le principe est le suivant.

Dans un enregistrement de durée T , deux événements monovoie e_i et e_j impliquant respectivement les voies i et j ont respectivement un taux d'occurrence égal à :

$$F_i = \frac{N_i}{T}, \quad F_j = \frac{N_j}{T}$$

N_i est le nombre d'apparition de l'événement monovoie e_i sur la voie i et N_j est le nombre d'apparition de l'événement monovoie e_j sur la voie j . Soit une fenêtre de largeur D incluse dans $[0, T]$. La probabilité de coïncidence d'événements bivoies sur les voie i et j au sein d'un fenêtre de largeur D est égale à :

$$F_{ij} = \frac{N_{ij}}{D} \cdot \frac{1}{T}$$

Si les événements monovoie sont indépendants

$$F_{ij} = F_i F_j$$

et

$$N_{ij} = N_i N_j \frac{D}{T}$$

En posant $K = \frac{T}{D}$

$$N_{ij} = \frac{N_i N_j}{K} \quad (3.4)$$

La variable K correspond au nombre de blocs adjacents de largeur D dans l'observation de longueur T .

Si la taille de la fenêtre de coïncidence D est suffisamment faible pour que deux événements monovoie consécutifs d'une même voie n'apparaissent pas dans cette même fenêtre alors il est possible de construire la table de contingence présentée dans le tableau 3.3.

	dans la voie j	dans la voie j mais pas dans la voie i	somme des lignes
dans la voie i	N_{ij}	$N_j - N_{ij}$	N_j
dans la voie i mais pas dans la voie j	$N_i - N_{ij}$	$K - N_i - N_j + N_{ij}$	$K - N_j$
somme des colonnes	N_i	$K - N_i$	K

TAB. 3.3: *Table de contingence dans notre application*

L'indépendance entre les voies i et j (équation 3.4) peut être testée en utilisant la statistique :

$$\frac{K(|KN_{ij} - N_i N_j| - K/2)^2}{N_i N_j (K - N_i)(K - N_j)}$$

construite d'après la table de contingence, qui ([85], [86]) si $K \geq 40$, suit approximativement une loi du χ^2 à 1 degré de liberté.

- Lors de la première itération de la procédure REFS, toutes les paires (i, j) de voies sont considérées (à condition que chaque voie soit λ -fréquente) et examinées. Pour qu'une paire soit acceptée, il faut que sa fréquence d'occurrence soit supérieure à λ , et que χ_{ij}^2 :

$$\chi_{ij}^2 = \frac{K(|KN_{ij} - N_i N_j| - K/2)^2}{N_i N_j (K - N_i)(K - N_j)}$$

soit supérieure à un second seuil ε_β (qui dépend du niveau de confiance β choisi pour tester

l'indépendance). Par exemple, pour une probabilité de confiance de $\beta=99.5\%$, $\varepsilon_\beta=7.88$.

- Lors de la seconde itération, les ensembles de trois voies $\{i, j, k\}$ sont construits par union des paires de voies $\{i, j\}$ λ -fréquentes et significatives et d'une troisième voie $k \notin \{i, j\}$ λ -fréquent. Ces triplets sont à nouveau testés deux fois. Une première fois pour leurs fréquences et une seconde fois en introduisant les statistiques :

$$\chi^2_{(i,j),k} = \frac{K(|KN_{ij,k} - N_{ij}N_k| - K/2)^2}{N_{ij}N_k(K - N_{ij})(K - N_k)}$$

- La procédure REFS itère jusqu'à ce que plus aucun ensemble ne puisse être formé. Les notations employées dans la description de l'algorithme REFS et le pseudo-code sont disponibles respectivement dans le tableau 3.4 et l'algorithme 4.

F_k	Ensemble de k -ensembles λ -fréquents
FS_k	Ensemble de k -ensembles λ -fréquents et significatifs
C_k	Ensemble des k -ensembles candidats

TAB. 3.4: Notations utilisées dans la procédure REFS

Algorithm 4 *Pseudo-code de l'algorithme REFS*

Entrée : matrice B ; seuil λ ; fractile ε_β % fractile pour une probabilité de confiance β donnée % ; nombre de blocs K ;

Sortie : $\bigcup_k FS_k$;

1) $F_1 = \{1\text{-ensembles } \lambda\text{-fréquents}\}$;

2) **pour** ($k=2$; $FS_{k-1} \neq \emptyset$; $k++$) **faire** % critère d'arrêt %

3) $C_k = \text{refs-gen}(FS_{k-1}, F_1)$; % construction des k -ensembles candidats %

4) **pour chaque** réalisation $b \in B$ **faire**

5) $C_b = \text{subset}(C_k, b)$; % détermine les candidats contenus dans la réalisation b %

6) **pour chaque** candidat $c \in C_b$ **faire** $c.\text{fréquence}++$; % la fréquence des candidats inclus dans C_b est incrémentée %

7) **fin pour**

8) $FS_k = \{c \in C_k \mid \text{test}(c.\text{fréquence}, p_{k-1}.\text{fréquence}, q_1.\text{fréquence}, \lambda, \varepsilon_\beta, K)=1\}$; % test sur la fréquence et la significativité de chacun des candidats c appartenant à C_k %

9) **fin pour**

10) **retourner** $\bigcup_k FS_k$;

Durant la première itération de l'algorithme REFS (ligne 1), l'ensemble F_1 des 1-ensembles λ -fréquents est construit par balayage de la matrice B . Chaque itération k suivante (lignes 2 à 9) se subdivise en deux phases. Durant la première phase (ligne 3), l'ensemble C_k des k -ensembles candidats est construit en joignant les ensembles de FS_{k-1} et les ensembles de F_1 . Cette phase est réalisée par la procédure refs-gen. Durant la seconde phase (lignes 4 à 8), un balayage de la matrice est réalisé afin de déterminer la fréquence de chacun des ensembles candidats dans C_k .

Lors de ce balayage, pour chaque réalisation b , l'ensemble C_b des ensembles de k voies candidats qui sont retenus dans b est déterminé (ligne 5) et la fréquence de chacun de ces ensembles est incrémentée (ligne 6). Les ensembles qui passent le test sont insérés dans l'ensemble FS_k .

La découverte des sous-ensembles inclus dans un ensemble est réalisée par la procédure subset. Cette procédure est identique à celle décrite dans APRIORI. La fonction test est utilisée pour vérifier si l'ensemble c est λ -fréquent et si il y a indépendance entre un $(k-1)$ -ensemble p_{k-1} de FS_{k-1} et une voie q_1 de F_1 à l'origine de sa formation. Ces itérations cessent lorsque aucun nouvel ensemble candidat ne peut être généré, c'est à dire lorsque $FS_{k-1} = \emptyset$.

La procédure refs-gen(FS_{k-1}, F_1)

La procédure refs-gen reçoit l'ensemble FS_{k-1} des $(k-1)$ -ensembles λ -fréquents significatifs et l'ensemble F_1 des 1-ensembles λ -fréquents comme paramètre. Elle retourne l'ensemble C_k des ensembles candidats de k voies. Le pseudo-code est présenté dans l'algorithme 5. Dans cette procédure³, un ensemble p de FS_{k-1} est joint à une voie q de F_1 si les $k-1$ voies qui le composent $\{p[1], \dots, p[k-1]\}$ sont toutes différentes de la voie $q = \{q[1]\}$. Cet ensemble est alors inséré dans C_k .

Algorithm 5 *Pseudo-code de la procédure refs-gen.*

Entrée : ensemble FS_{k-1} des $(k-1)$ -ensembles λ -fréquents significatifs ; ensemble F_1 des 1-ensembles λ -fréquents ;

Sortie : ensembles C_k d'ensembles de k voies candidats ;

1) **pour chaque** $(k-1)$ -ensembles p appartenant à FS_{k-1} et chaque voie $q[1] \notin p$

2) alors insérer $\{p[1], p[2], p[k-1], q[1]\}$ dans C_k

3) **fin pour**

4) **retourner** C_k ;

La fonction test(c .fréquence, p_{k-1} .fréquence, q_1 .fréquence, λ , ε_β , $|B|$, K)

La procédure test reçoit comme paramètres : les fréquences des trois ensembles c , p_{k-1} , q_1 , le seuil λ , la fractile ε_β , le nombre de réalisations $|B|$, le nombre de blocs K . Elle retourne une valeur booléenne 1 si le test est positif et 0 sinon. Le pseudo-code de la fonction test est présenté dans l'algorithme 6.

3.2.5 L'étape CM

Cette procédure est commune aux méthodes REF/CS/CM et REFS/CM. Elle admet en entrée les ensembles λ -fréquents significatifs et retourne en sortie les ensembles λ -fréquents significatifs et η -maximaux tels que ces derniers vérifient tous la condition suivante :

$$\frac{F(W^{+1})}{F(W)} \leq 1.0 - \eta$$

³La $k^{\text{ème}}$ voie d'un l'ensemble c est noté $c[k]$.

Algorithm 6 *Pseudo-code de la fonction test*

Entrée : la fréquence c .fréquence; la fréquence p_{k-1} .fréquence; la fréquence q_1 .fréquence; un seuil λ ; une fractile ε_β ; le nombre de réalisations M ; nombre de blocs K ; % condition nécessaire $K > 40$

Sortie : un booléen val ; % $val=1$ (vrai), $val=0$ (faux)

1) un booléen $val=0$;

2) **si** (c .fréquence $\geq \lambda$) $val=1$; **fin si**

3) $\chi^2 = f(c$.fréquence, p_{k-1} .fréquence, q_1 .fréquence, K); % calcul de la statistique qui suit un χ^2 à 1 ddl

4) **si** ($\chi^2 \geq \varepsilon_\beta$) $val=val$;

5) **sinon** $val=0$;

6) **fin si**

7) **retourner** val ;

Pour optimiser l'algorithme, considérons la liste des n_e ensembles λ -fréquents significatifs $\langle A_1, \dots, A_{n_e} \rangle$ telle que $|A_1| \leq \dots \leq |A_{n_e}|$. La construction de cette liste n'est pas coûteuse puisqu'elle est directement disponible en sortie de l'algorithme itératif APRIORI. La procédure retourne une nouvelle liste de n_s ensembles λ -fréquents significatifs $\langle B_1, \dots, B_{n_s} \rangle$ et η -maximaux. Le pseudo-code de la procédure CM est donné dans l'algorithme 7.

Algorithm 7 *Pseudo-code de la procédure CM*

Entrée : la liste des ensembles $A = \langle A_1, \dots, A_{n_e} \rangle$; la liste des fréquences $FA = \langle F(A_1), \dots, F(A_{n_e}) \rangle$; le seuil η ;

Sortie : la liste des ensembles $B = \langle B_1, \dots, B_{n_s} \rangle$; la liste des fréquences $FB = \langle F(B_1), \dots, F(B_{n_s}) \rangle$;

1) $B = A$;

1) **pour** ($i=1$; $i < n_e$; $i++$) **faire**

2) **pour** ($j=i+1$; $j \leq n_e$; $j++$) **faire**

3) **si** ($B_i \subset B_j$ et $|B_i| = |B_j| - 1$)

4) **si** $\frac{F(B_j)}{F(B_i)} > 1 - \eta$ **alors** rejeter B_i dans B et rejeter $F(B_i)$ de FB ;

5) **fin si**

6) **fin si**

7) **fin pour**

8) **fin pour**

3.2.6 Visualisation des résultats

Les méthodes REF/CS/CM et REFS/CM proposent en sortie un ensemble d'ensembles d'activation. Cette information présentée sous une forme textuelle est difficile à interpréter. Des représentations graphiques ont été proposées dans la littérature. Nous allons en présenter 4 types. Les 3 premiers concernent notre application puisque dédiés à la visualisation des co-occurrences d'activités épileptiformes observées dans des EEG de surface. Le quatrième a été utilisé dans l'étude des co-occurrences d'impulsions nerveuses dans des groupes fonctionnels de neurones.

1) Dans [66], les positions des capteurs de surface sont projetées dans un plan perpendiculaire à l'axe du corps. Les co-occurrences évaluées pour des paires de voies $\{w_i, w_j\}$ sont présentées chacune par un segment reliant w_i et w_j étiqueté par la fréquence d'occurrence correspondante.

2) Dans le second exemple [75], la visualisation des positions des voies ne vise pas à être réaliste (comme dans [66]). Ces dernières sont représentées uniformément sur le contour d'un cercle. Les co-occurrences entre paires de voies sont mises en évidence par des segments dont l'épaisseur est proportionnelle à la fréquence d'occurrence de cette paire.

Les deux représentations graphiques 1) et 2) n'exhibent que des paires de voies co-occurentes et ne révèlent pas les groupements de plus de 2 voies. Il faut noter que des informations de nature morphologique (durée, polarité,...), non étudiées dans ce travail, complétaient ces représentations.

3) Dans le troisième exemple [48], les ensembles de plus de deux voies co-occurentes sont visualisés. Les capteurs sont représentés par des cercles dont les rayons sont proportionnels aux fréquences d'occurrences marginales des voies. Une paire de voies est reliée par un segment. Un triplet de voies co-occurentes, incluant cette paire de voies et une troisième, est représenté par un segment reliant les deux premières voies et un arc d'hyperbole reliant son milieu à la troisième voie. Les fonctions hyperboliques sont déterminées afin de minimiser la longueur de l'arc et d'éviter des intersections avec les cercles représentant les capteurs.

4) La représentation utilisée dans le quatrième exemple [80] est complètement différente. Les EA comptant le même nombre de voies et des sous ensembles communs, sont fusionnés afin de produire des chaînes de neurones co-occurents (« *Ordered strings of functionally neurons* »).

Les 6 EA simulés d'après l'exemple donnés dans la section 3.2.1.3 sont visualisés dans la figure 3.7, selon les 2 derniers modes de visualisation. Les figures 3.7-a et 3.7-b correspondent respectivement aux modes de visualisation proposée par [48] et [80]. Dans la figure 3.7-a, les positions des 5 capteurs sont arbitraires.

La représentation utilisée dans ce travail est conceptuellement proche de celle de la figure 3.7-b. Les ensembles d'activation sont présentés dans un graphe orienté acyclique vertical orienté du haut (fréquence élevée) vers le bas (fréquence faible). Ce graphe est appelé ici le graphe d'inclusion des ensembles d'activation. Les ensembles d'activation sont mis en évidence dans des ellipses. Pour chacune d'entre elle, leur positionnement vertical (ordonnée) est déterminé par la fréquence d'occurrence de l'ensemble d'activation correspondant (suivant une échelle non linéaire). Des arcs orientés signalent les relations d'inclusion existant entre un EA d'activation W et tous les EA sur-ensembles W^{+1} . La figure 3.8 présente le graphe devant être produit dans notre exemple. L'analyse de ces graphes renseigne sur les liaisons statistiques d'activation des ensembles d'activation. Un outil gratuit de synthèse de graphe acyclique orienté *graphviz*

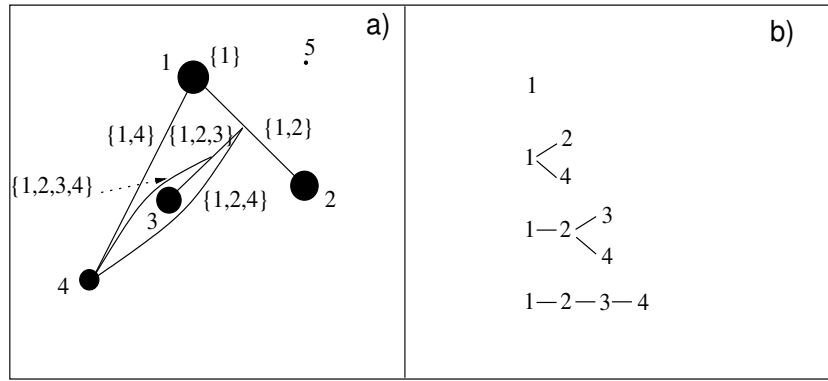


FIG. 3.7: Deux modes de visualisations possibles des 6 ensembles d'activation simulés $\{1\}$, $\{1\ 2\}$, $\{1\ 4\}$, $\{1\ 2\ 4\}$, $\{1\ 2\ 3\}$, $\{1\ 2\ 3\ 4\}$.

est utilisé ([87], <http://www.research.att.com/sw/tools/graphviz/>). L'interprétation de ces graphes sera discutée dans la section 3.2.7.1.

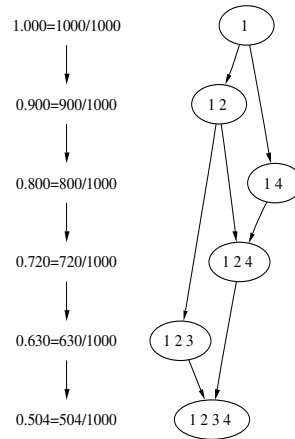


FIG. 3.8: Le graphe des EA extraits.

3.2.7 Résultats sur simulations

Les simulations reposent sur des scénarios probabilistes d'activation spatio-temporelle dont le principe a été présenté en détail dans la chapitre 2 (section 2.2.3.3). Rappelons succinctement que pour N voies, M événements multivoies de durée maximale d , et une durée inter-EM égale à Δt ($\Delta t \gg d$), un signal vectoriel booléen est construit sous la forme d'une matrice de dimensions $(M+1)\Delta t \times N$. Ce signal est une succession de $M+1$ blocs de taille $\Delta t \times N$ contenant chacun, au début de chaque blocs (sauf le premier), les intervalles temporels de durées au plus égale à d . Il correspond à M activations spatio-temporelles d'un scénario probabiliste. Le signal booléen

peut être perturbé par des fausses-alarmes et/ou des non-détections.

Les simulations ont toutes porté sur 10 voies ($N=10$) et 1000 événements multivoies ($M=1000$). Trois scénarios probabilistes d'activations ont été utilisés (séparément ou conjointement) pour simuler les événements multivoies. Les 3 scénarios, respectivement appelés Sc1, Sc2, et Sc3, activent chacun 5 des 10 voies suivant des probabilités conditionnelles d'activation présentées dans les figures 3.9-a, 3.9-b, 3.9-c. Pour chacun d'entre eux, les voies appartenant à ce scénario sont appelées les voies actives et les autres voies sont appelées les voies inactives. Les probabilités conditionnelles ont toutes des valeurs inférieures à 0.9. Les temps de latence, non représentés dans les figures, suivent tous une même loi uniforme dans l'intervalle $[0 \text{ msec}, 20 \text{ msec}]$. Avec cette loi, l'activation temporelle d'un EM ne peut durer plus de $d=60 \text{ msec}$, sachant que parmi les trois scénarios présentés, les séquences d'activation les plus longues ($\langle 1,3,4,5 \rangle$, $\langle 1, \{2,3\}, 4, 5 \rangle$, et $\langle 6, 7, \{8,9\}, 10 \rangle$) sont constituées de 4 ensembles ($d=3 \times 20 \text{ msec}$).

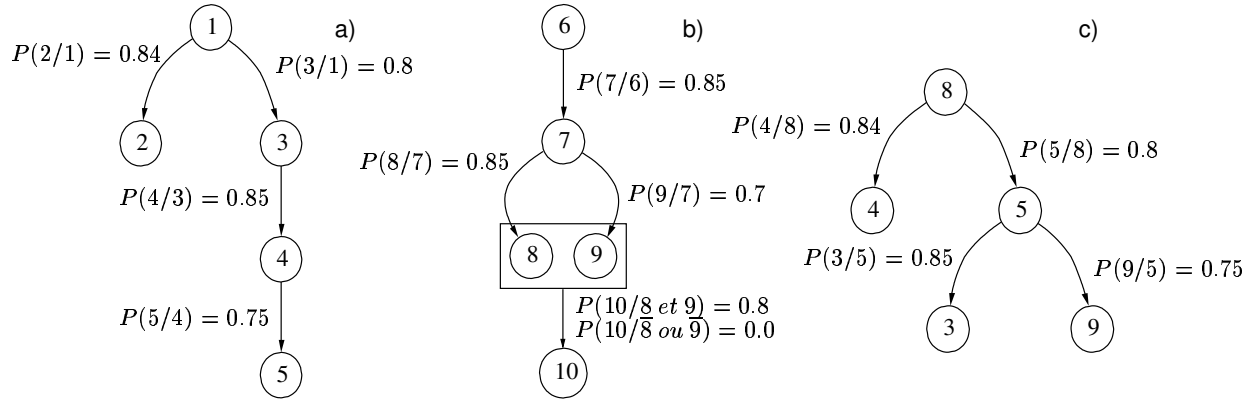


FIG. 3.9: Trois scénarios probabilistes d'activation de 5 voies parmi 10. Dans b, $P(10/\overline{8} \text{ ou } \overline{9}) = 0$ signifie que 10 ne peut être activée que si 8 et 9 sont conjointement activées.

L'utilisation d'une méthode de formation d'événements multivoies « idéale » permet de construire à partir du signal vectoriel booléen et d'un couple (N_{min}, D) , une matrice Γ de taille $N \times M$. Les paramètres N_{min} et D correspondent respectivement au nombre minimal d'événements monovoie co-occurents au sein d'un EM et à la largeur de la fenêtre de co-occurrence. Les vecteurs Γ_j , $j = 1, \dots, M$ ont pour coordonnées non-nulles les instants d'occurrence des événements monovoie relatifs aux voies participant au $j^{\text{ème}}$ EM.

Les deux méthodes de recherche d'ensembles d'activation évaluées utilisent une matrice booléenne B (dédue de Γ). Dans cette section, les paramètres Δt , d , N_{min} , D sont fixés empiriquement à $\Delta t = 0.5 \text{ sec}$, $d = 0.06 \text{ sec}$, et $D = 0.1 \text{ sec}$. Sans FA et sans ND, la valeur de D choisie ($d < D < \Delta t - d$) assure une formation sans erreurs des EM simulés. Les paramètres λ , η , β , N_{min} seront les paramètres variables.

La figure 3.10 illustre en absence de ND et de FA, 5 EM simulés suivant Sc1 (1, 2, 3, 4, 5 sont les voies actives et 6, 7, 8, 9, 10 sont les voies inactives). Un EM est réalisé toutes les 500 msec. Le temps maximal d'activation d'un EM (60 msec) est très inférieur au temps séparant deux réalisations consécutives (500 msec). L'utilisation d'une fenêtre de largeur de 100 msec, ni trop courte ($D > d$) ni trop longue ($D < \Delta t - d$), permet à la fois de fusionner intégralement tous les événements monovoie co-occurents et permet également à la statistique $N_D(t)$ de marquer des modes en forme de trapèze. La position temporelle du premier maximum local suivi d'un passage au dessous d'une valeur $N_{min} = 1$, détermine la position de la fenêtre entraînant la fusion des $\tau_{k,i}$ co-occurents dans l'EM. En présence de ND, l'amplitude des modes de la statistique $N_D(t)$ diminue à tel point qu'elle peut parfois ne pas franchir le seuil $N_{min} = 1$ et donc ne pas entraîner la formation d'un EM. Les FA, dont la distribution est uniforme dans le temps et dans l'espace des voies, augmentent l'amplitude des modes existants ou entraînent un plus grand nombre de modes dans la statistique $N_D(t)$. Ces nouveaux modes s'intercallant entre des modes correspondant à des EA vrais. Tant que Tfa est petit et évite un trop fort recouvrement temporel des modes, la méthode forme de plus en plus d'EM. Lorsque le recouvrement des modes devient important (Tfa élevée), la méthode ne retient parmi les modes se recouvrant, que l'EM correspondant au maximum local le plus élevé. La méthode forme alors de moins en moins d'EM. Ces aspects déjà abordés dans le chapitre 2, sont importants dans ce chapitre afin de comprendre l'effet des ND et des FA sur la procédure de formation des EA.

La suite de cette section est composée de 4 parties. La visualisation et l'interprétation des graphes d'inclusion sont exposées qualitativement dans la section 3.2.7.1. Trois simulations réalisées sans non-détections et sans fausses-alarmes seront utilisées. La première n'active qu'un seul scénario par enregistrement. La seconde simulation active deux scénarios probabilistes (1 seul à la fois) dont les supports spatiaux sont distincts (les voies actives dans chacun des scénarios forment respectivement des ensembles disjoints). La troisième simulation active les 3 scénarios dont les supports spatiaux se recouvrent partiellement (les voies actives dans chacun des scénarios sont parfois les mêmes).

Les effets des non-détections et des fausses-alarmes dans les graphes d'inclusion seront illustrés et commentés dans la section 3.2.7.2. La robustesse des deux méthodes REF/CS/CM et REFS/CM relativement à l'effet des fausses-alarmes sera évaluée dans la section 3.2.7.3. L'aptitude de chacune de ces méthodes à extraire les EA vrais, ceux qui auraient été extraits en l'absence de FA, sera évaluée pour un taux de FA croissant. La prise en charge de ND par le contrôle de la maximalité sera présentée dans la section 3.2.7.4. La méthode de formation d'EA retenue ainsi que son paramétrage (λ, η, β) sera notamment examinée. Ces valeurs seront adaptées aux probabilités de ND et aux taux de FA réalistes (attendus) évalués dans le chapitre 2.

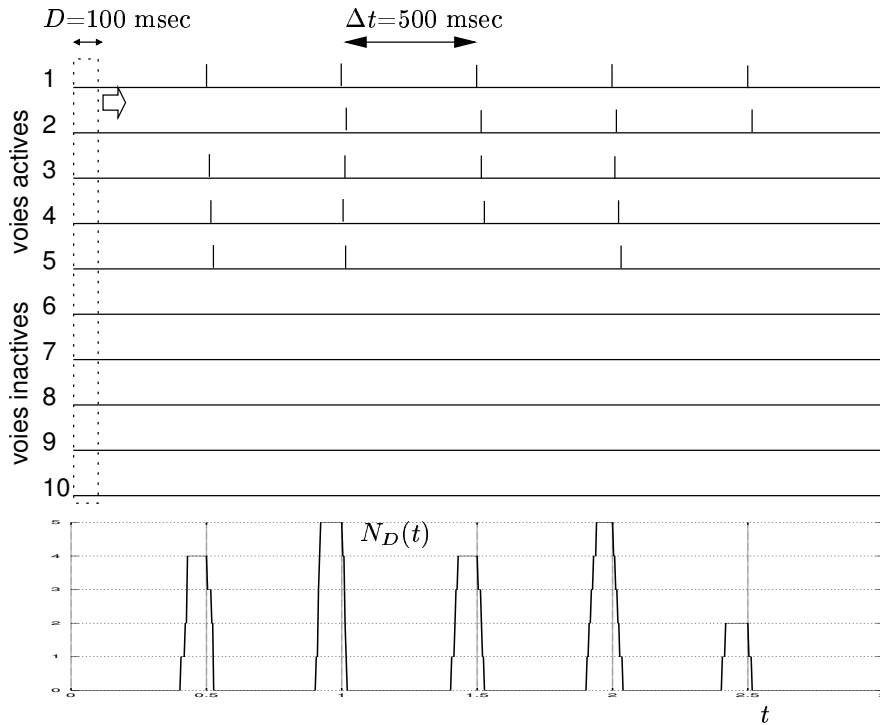


FIG. 3.10: Simulation de 5 événements multivoies suivant le scénario d'activation 1 (Sc1).

3.2.7.1 La visualisation et l'interprétation des graphes d'inclusion

Les simulations sont réalisées sans non-détections et sans fausses-alarmes. En absence de FA, les EA et leurs fréquences d'occurrence extraits seront identiques quelque soit la méthode utilisée. Les méthodes REF/CS/CM et REFS/CM ne se distinguant que par leur procédure de contrôle de la significativité. Le paramétrage des deux méthodes est identique et fixé à $\lambda=0.05$ et à $\eta=0.1$. Ce paramétrage assure une extraction parfaite des EA simulés sachant que les probabilités conjointes d'occurrence sont toutes supérieures à 0.05 et les probabilités conditionnelles sont toutes strictement inférieures à 0.9.

Simulation n'activant qu'un seul scénario

Trois enregistrements sont simulés. Chaque enregistrement simulé n'active qu'un et un seul des trois scénarios Sc1, Sc2, et Sc3. La figure 3.11 présente le graphe d'inclusion produit pour chacune des 3 simulations. Les trois scénarios produisent respectivement 8, 6, et 10 EA. Les EA les plus fréquents apparaissent en haut du graphe (il s'agit des voies certaines), et les ensembles les moins fréquents apparaissent en bas du graphe (il s'agit des ensembles de cinq voies correspondant à une réalisation complète du scénario). Afin de condenser la représentation des graphes d'inclusion, les espacements entre les fréquences d'occurrences reportées sur le côté gauche du graphe sont constants alors que les différences entre ces fréquences ne le sont pas (l'échelle de représentation est non-linéaire).

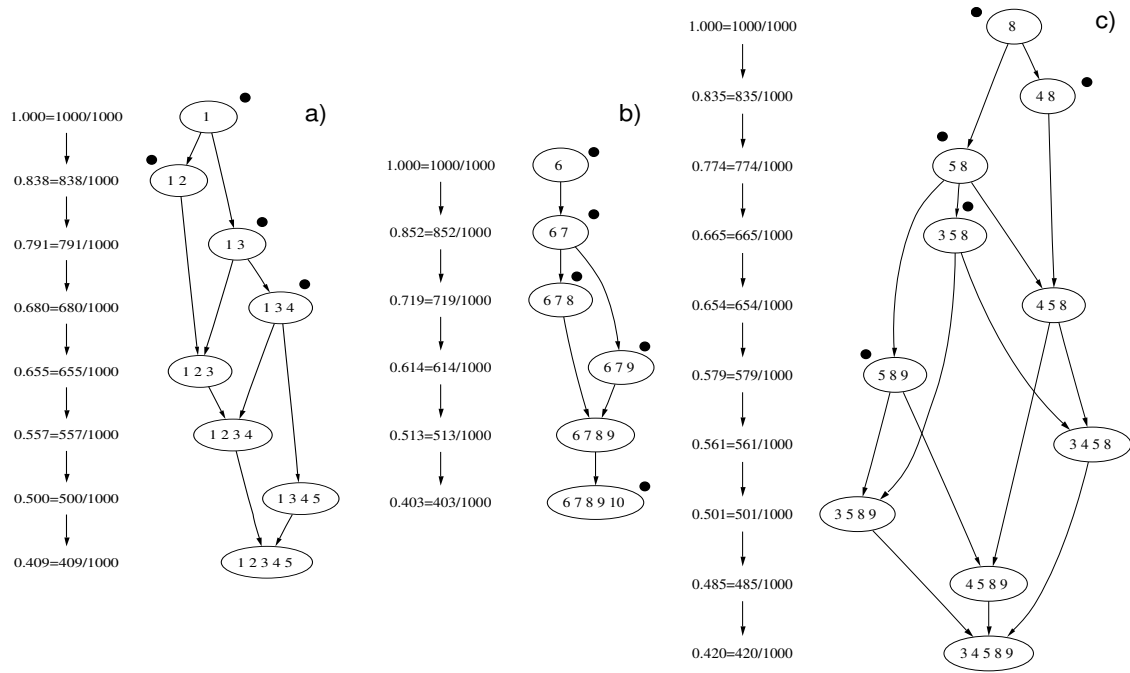


FIG. 3.11: Les trois graphes d'inclusion relatifs aux trois simulations utilisant chacune un scénario probabiliste d'activation

Ces graphes font apparaître les EA (c'est à dire leurs ellipses représentatives), leurs fréquences d'occurrences, et les relations d'inclusions entre un ensemble donné W et tous les sur-ensembles W^{+1} . Le positionnement vertical des EA suivant leurs fréquences d'occurrence fait apparaître une structure hiérarchique globale. Les relations d'inclusions font apparaître des formes graphiques locales de type séparation ou fusion qui peuvent être rattachées à la structure des modèles probabilistes utilisés. Ces deux aspects sont discutés ci-dessous.

La loi des grands nombre indique que pour une infinité de réalisations ($M \rightarrow \infty$), ces fréquences d'occurrence convergent vers les probabilités d'occurrence théoriques qui peuvent être calculées d'après les scénarios probabilistes d'activation. Les probabilités conjointes se calculent aisément du fait de la nature markovienne des scénarios, par décomposition suivant les probabilités conditionnelles et par usage de la formule :

$$P(A, B) = P(A/B)P(B)$$

où A et B correspondent à des EA. Pour exemple, considérons les deux scénarios Sc1 et Sc2. Les probabilités d'occurrences conjointes théoriques des EA simulés par Sc1 sont :

$$\begin{aligned}
P(1) &= 1.0 \\
P(1, 2) &= P(2/1) \times P(1) = 0.84 \\
P(1, 3) &= P(3/1) \times P(1) = 0.8 \\
P(1, 3, 4) &= P(4/1, 3) \times P(1, 3) = 0.85 \times P(3/1) \times P(1) = 0.85 \times 0.8 \times 1.0 = 0.68 \\
P(1, 2, 3) &= P(3/1, 2) \times P(1, 2) = P(3/1) \times P(2/1) \times P(1) = 0.8 \times 0.84 \times 1.0 = 0.672 \\
P(1, 2, 3, 4) &= P(4/1, 2, 3) \times P(1, 2, 3) = 0.85 \times 0.672 = 0.5712 \\
P(1, 3, 4, 5) &= P(5/1, 3, 4) \times P(1, 3, 4) = 0.75 \times 0.68 = 0.51 \\
P(1, 2, 3, 4, 5) &= P(5/1, 2, 3, 4) \times P(1, 2, 3, 4) = 0.75 \times 0.5712 = 0.4284
\end{aligned}$$

De même pour Sc2 on obtient :

$$\begin{aligned}
P(6) &= 1.0 \\
P(6, 7) &= P(7/6) \times P(6) = 0.85 \\
P(6, 7, 8) &= P(8/6, 7) \times P(6, 7) = 0.85 \times 0.85 = 0.7225 \\
P(6, 7, 9) &= P(9/6, 7) \times P(6, 7) = 0.7 \times 0.85 = 0.595 \\
P(6, 7, 8, 9) &= P(9/6, 7, 8) \times P(6, 7, 8) = 0.7 \times 0.7225 = 0.50575 \\
P(6, 7, 8, 9, 10) &= P(10/6, 7, 8, 9) \times P(6, 7, 8, 9) = 0.8 \times 0.50575 = 0.4046
\end{aligned}$$

et l'on vérifie bien la consistance avec les résultats de simulation reportés dans les figures 3.11-a et 3.11-b.

A partir de la fréquence d'occurrence d'un EA W , estimée par une méthode de formation d'EA, il est possible de construire un intervalle de confiance suivant la méthode exposée dans la section 3.2.3.2.

Les relations d'inclusions font apparaître des formes graphiques particulières suivant les nombres d'arcs afférents et efférents que compte un noeud. Apparaissent ainsi clairement et respectivement les nombres de sous-ensembles du type W_{-1} et de sur-ensembles du type W^{+1} que compte un EA donné (parmi l'ensemble des EA extraits). Pour une valeur de η plus élevée (et donc plus exigeante pour obtenir le statut d'ensemble maximal), il pourrait n'exister pour un EA W , aucun W^{+1} et aucun W^{-1} mais seulement des W^{+k} et $W^{-k'}$ avec k et $k' > 1$.

La figure 3.12 présente schématiquement, le nombre de noeuds afférents noté n_W^a et le nombre d'arcs efférents notés n_W^e que compte un EA W .

Si l'activation d'un EA W implique l'activation, par exemple, de 3 EA comptant une voie (au moins) de moins, trois arcs afférents se projettent dans le noeud correspondant à W . C'est le cas de l'ensemble $W = \{3, 4, 5, 8, 9\}$ dans la figure 3.11-c. Cet EA ne se réalise que si les ensembles $\{3, 5, 8, 9\}$, $\{4, 5, 8, 9\}$, et $\{3, 4, 5, 8\}$ se réalisent eux mêmes. Cette configuration est liée à la structure du scénario probabiliste présenté dans la figure 3.9-c, qui compte deux ramifications.

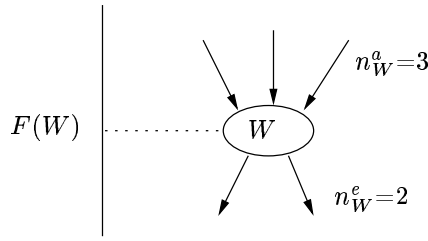


FIG. 3.12: Fréquence d'occurrence et nombres d'arcs afférents et efférents d'un EA W .

Si l'activation d'un EA W est nécessaire à l'activation par exemple de 2 EA comptant une voie de plus, deux arcs quittent le noeud correspondant à W . C'est le cas de l'EA $W = \{6, 7\}$ dans la figure 3.11-b. Cette configuration est liée à la structure du scénario probabiliste présenté dans la figure 3.9-b, qui compte une ramification au niveau de la voie 7. L'interprétation n'est toutefois pas aussi simple. Considérons l'EA $W = \{1, 3\}$ dans la figure 3.11-a. La ramification ne se produit pas en 3 dans le scénario probabiliste d'activation mais en 1. Cette ramification entraîne par ailleurs des doubles efférences dans l'EA $\{1, 3, 4\}$.

Ainsi, l'interprétation de ces graphes est complexe et ne faisait pas partie des problèmes à résoudre a priori dans cette thèse. L'usage de modèles d'activation probabiliste plus complexes est requis afin d'enrichir l'information contenue dans ces représentations. L'apport de la théorie des graphes d'association Bayesiens devrait être un cadre permettant de mieux appréhender ces difficultés.

Toutefois, dans le contexte de notre application, les noeuds pourront être interprétés de la façon suivante :

- Les noeuds sans arcs afférents mais avec des arcs efférents sont très importants (EA certains dans nos exemples : $\{1\}$, $\{6\}$, $\{8\}$). Ces EA peuvent être interprétés comme des initiateurs du processus de distribution spatiale (« *pacemaker* ») et plus généralement du processus de distribution spatio-temporelle.
- Les noeuds avec arcs afférents mais sans arcs efférents correspondent à des réalisations « complètes » de processus de distribution spatiale (ex : les EA $\{1, 2, 3, 4, 5\}$, $\{6, 7, 8, 9, 10\}$, et $\{3, 4, 5, 8, 9\}$).
- Les noeuds comptant peu d'arcs afférents par rapport au nombre d'arcs efférents recèlent une valeur informative importante dans l'activation spatiale des activités épileptiformes. C'est le cas de l'EA $\{5, 8\}$ qui compte 1 arc afférent et trois arcs efférents, et qui est nécessaire à l'activation de $\{3, 5, 8\}$, $\{5, 8, 9\}$, et $\{4, 5, 8\}$.
- Les noeuds comptant plus d'arcs afférents que d'arcs efférents recèlent une valeur informative moins importante. Ils correspondent à des réalisations statistiques d'EA indépendants. Dans Sc1, les EA $\{1, 2, 3\}$ et $\{1, 2, 3, 4\}$ qui comptent chacun deux arcs afférents, sont

liés respectivement aux réalisations conjointes des EA $\{1, 2\}$ et $\{1, 3\}$ et des EA $\{1, 2\}$ et $\{1, 3, 4\}$ qui sont des événements 2 à 2 indépendants.

Ces considérations seront utilisées dans le chapitre résultat afin d'interpréter des graphes d'inclusion construits à partir de données réelles. Les deux paragraphes suivants présentent respectivement les graphes d'inclusion produits dans le cas d'une simulation avec mélange de deux puis de trois scénarios probabilistes indépendants.

Simulation suivant deux scénarios indépendants

Une simulation utilisant k scénarios probabilistes d'activation codée dans une matrice Γ de taille $M \times N$, est réalisable par concaténation de k matrices Γ_i de taille $M_i \times N$, $i = 1, \dots, k$, telles que $\sum_{i=1}^k M_i = M$. Les scénarios sont dits indépendants car les coordonnées actives sont différentes. Il ne s'agit pas d'indépendance en probabilité car au contraire la réalisation d'un scénario implique la non réalisation du (des) scénario(s) distinct(s). Considérons une simulation ($N=10$, $M=1000$) dans laquelle les 600 premiers EM sont simulés suivant Sc1, et les 400 derniers suivant Sc2. Le graphe d'inclusion produit est présenté dans la figure 3.13. Un brassage aléatoire de Sc1 et Sc2 serait plus réaliste mais ne changerait rien au calcul des fréquences qui importent seule ici. Les intervalles de confiance des fréquences autour des probabilités théoriques sont plus grands compte tenu du nombre plus faible de réalisations des scénarios Sc1 et Sc2 (600 et 400 au lieu de 1000 et 1000). Toutefois, le graphe fait apparaître clairement des structures graphiques propres à chacun des deux scénarios utilisés. L'interprétation est alors identique au cas des simulations suivant un seul scénario.

Simulation suivant trois scénarios dépendants

L'interprétation de ces graphes devient plus difficile lorsqu'il s'agit de simulations mélangeant des réalisations de scénarios probabilistes distincts et de supports spatiaux non disjoints. Considérons une simulation ($N=10$, $M=1000$) dans laquelle les 400 premiers EM sont simulés suivant Sc1, les 300 autres suivant Sc2, les 300 derniers suivant Sc3. Le graphe d'inclusion produit est présenté dans la figure 3.14, les EA entourés d'un contour en pointillé correspondent à des faux EA (comme $\{3, 4, 5\}$ et $\{8, 9\}$ par exemple) engendrés par l'intersection non nulle des supports.

Ce graphe est plus dense. Une analyse du graphe d'inclusion (s'appuyant sur la connaissance a priori des scénarios probabilistes d'activations) fait apparaître 5 formes graphiques. Les trois formes, circonscrites par des traits pleins, correspondent aux graphes d'inclusion des scénarios Sc1, Sc2, et Sc3. Les deux formes, circonscrites par des traits pointillés, correspondent aux EA communs aux trois scénarios, c'est à dire les EA $\{3, 4, 5\}$ et $\{8, 9\}$ ainsi que leurs sous-ensembles.

Dans l'interprétation des processus d'activations paroxystiques intercritiques (scénarios pro-

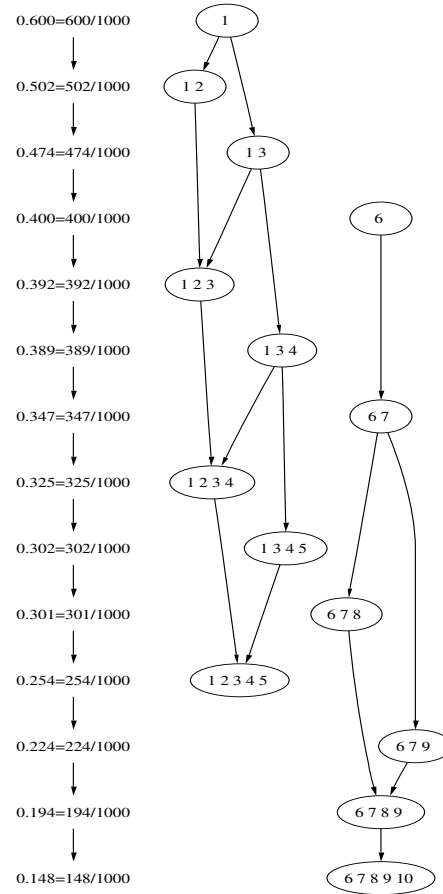
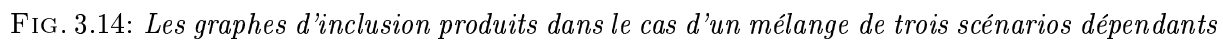


FIG. 3.13: Les graphes d'inclusion produits dans le cas d'un mélange de deux scénarios indépendants

babilistes d'activation inconnus), l'identification des sous-graphes d'EA pouvant correspondre à des modes d'activation reproductibles, sera réalisée visuellement par nos soins. Dans une utilisation en routine clinique, l'interprétation de ces graphes pourra être confortée par une mise en correspondance avec des données anatomo-physiologiques concernant des aires cérébrales explorées chez le patient.

3.2.7.2 Effets des FA et des ND sur les graphes d'inclusion en absence de contrôle statistique

Dans les simulations présentées dans cette section ainsi que la suivante, les probabilités de non-détections Pnd_k , et les taux de fausses-alarmes Tfa_k , sont les mêmes d'une voie à l'autre et sont en conséquence notés respectivement Pdv et Tfa . Tous les EM ont été simulés suivant le scénario 1. Les ND et FA ont été simulées comme décrit dans la section 2.2.3.3 avec les mêmes valeurs de taux de FA et de probabilité de ND. Les effets des FA et des ND sur les résultats de la procédure REF/CM sont étudiés pour des paramètres de contrôle fixés à $\lambda=0.0001$ et $\eta=0.0001$,



ce qui correspond à annuler l'effet de filtrage de C1 et C3.

Effet des FA en absence de ND

Le graphe d'inclusion produit en présence de FA ($Tfa=0.2$ FA/sec) et en absence de ND est présenté dans la figure 3.15. 535 EM parasites sont construits et des EA constitués de 1 ou 2 voies apparaissent. Les fréquences d'occurrence sont plus faibles (relativement au graphe construit en absence de FA). La structure graphique correspondant à Sc1 est toutefois conservée. Les observations suivantes peuvent être faites concernant l'effet des FA :

1. Les FA entraînent la formation d'un plus grand nombre d'événements multivoies.
2. Les FA occasionnent des EA supplémentaires. Il peut s'agir d'EA monovoie ou multivoies.
3. Les fréquences d'occurrence sont plus faibles compte tenu du plus grand nombre d'EM formés.
4. La structure du graphe d'inclusion des EA simulés (graphe obtenu en absence de FA) est conservée au sens où ce graphe est un sous-graphe de celui obtenu avec les FA.

Pour $N_{min}=1$, plus le taux de FA augmente et plus le nombre d'EA formé augmente jusqu'à couvrir l'intégralité des ensembles non-vides possibles parmi N voies. La figure 3.16, présente le nombre d'EA formé en fonction d'un taux de FA croissant. Quand $Tfa=0.0$, seuls les 8 EA vrais sont extraits par contre pour Tfa grand, le nombre d'EA formés converge vers $2^{10}-1=1023$.

Les EA faux (dont l'apparition est liée à la FA) de plus de deux voies seront en grande partie éliminés par un test d'indépendance. Pour éliminer les EA faux constitués d'une voie, il est possible d'augmenter N_{min} (choisir $N_{min}=2$ par exemple) et de ne retenir que les EA impliquant au moins deux voies, cette procédure permettant trivialement une élimination brutale de tous les EA monocapteur liés à des FA. Évidemment et en contre partie les EA vrais formés d'une voie seront alors également éliminés. Cet aspect sera évoqué dans une des sections suivantes.

Effet des ND en absence de FA

La figure 3.17 illustre le graphe d'inclusion produit ($Pnd=0.1$, $Tfa=0.0$). L'introduction de ND a entraîné les conséquences suivantes :

1. Le nombre d'EM formé est plus faible, 998 EM sont formés sur les 1000 EM simulés (2 EM effacés par ND sur toutes les voies)
2. Les ND créent de nouveaux EA faux parmi les sous-ensembles EA vrais. Dans notre simulation, les EA faux $\{1,4\}$, $\{1, 5\}$, $\{1, 4, 5\}$, $\{1, 3, 5\}$, et $\{1, 2, 3, 5\}$ sont produits en plus des 8 EA vrais. Pour des seuils λ et η faibles et pour une probabilité de ND croissante, le nombre d'EA extraits converge vers le nombre d'ensembles non-vides parmi 5 voies, c'est à dire $2^5-1=31$.
3. Les fréquences d'occurrences des EA extraits sont plus faibles. Celles-ci peuvent être calculées. Considérons un EA vrai W , de taille $|W|$, et de probabilité $P(W)$. La probabilité

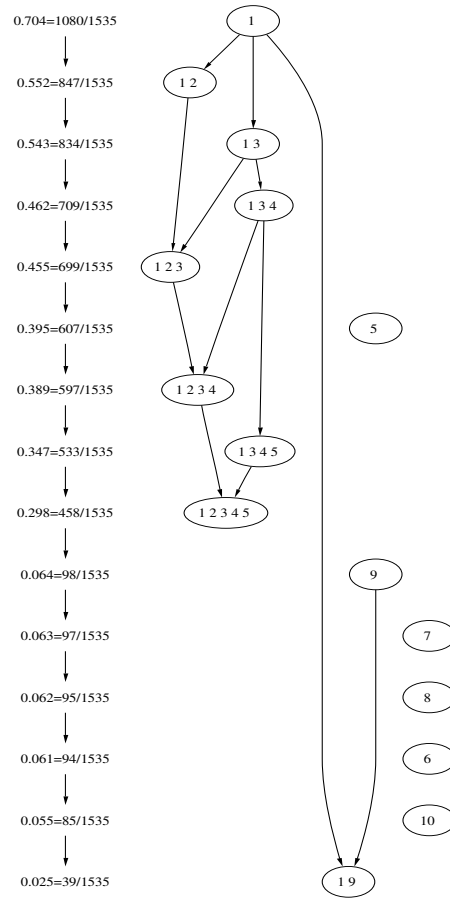


FIG. 3.15: Les graphes d'inclusion produit d'après le scénario 1 en présence d'un taux de fausses alarmes de 0.2 FA/sec sur chaque voie.

de ce même ensemble W après simulation de non-détections indépendantes et de même probabilité Pnd sur l'ensemble des voies actives de W devient :

$$P(W) = P(W)(1 - Pnd)^{|W|}$$

avec $|W| = |W|$. Pour exemple, la probabilité d'occurrence vraie de l'EA $\{1,2,3,4,5\}$ vaut 0.4284. La probabilité de cet EA après application d'une $Pnd=0.1$ sur chaque voie vaut $0.4284 \times 0.9^5 = 0.253$. On peut vérifier la consistance (en se reportant à la figure 3.17) entre la probabilité et la fréquence de l'EA $\{1,2,3,4,5\}$ en présence de ND.

4. La structure graphique correspondant à Sc1 est considérablement altérée par les l'EA faux qui parasitent cette structure.

En conclusion sur l'effet des ND seules, ces dernières dégradent sévèrement les graphes d'inclusion et rendent leur interprétation difficile. L'ajustement du paramètre η permet, pour des probabilités de détection vraies $(1 - Pnd)$ supérieures aux probabilités conditionnelles utilisées

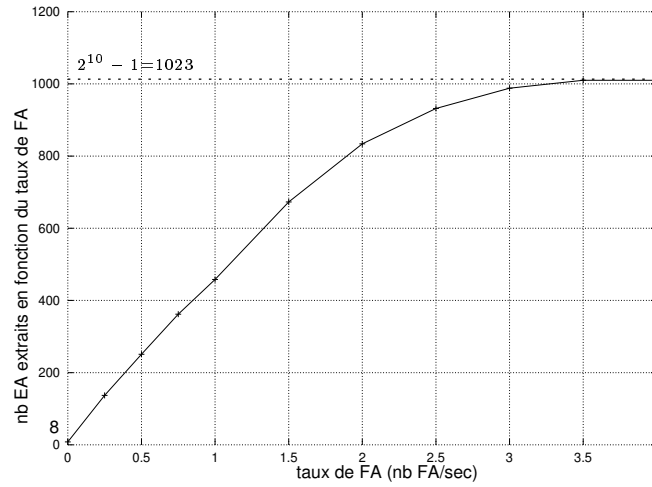


FIG. 3.16: Effets des FA sur le nombre d'EA formés. Plus le taux de fausses-alarmes augmente sur chacune des voies et plus le nombre d'EA tend vers $2^{10}-1$.

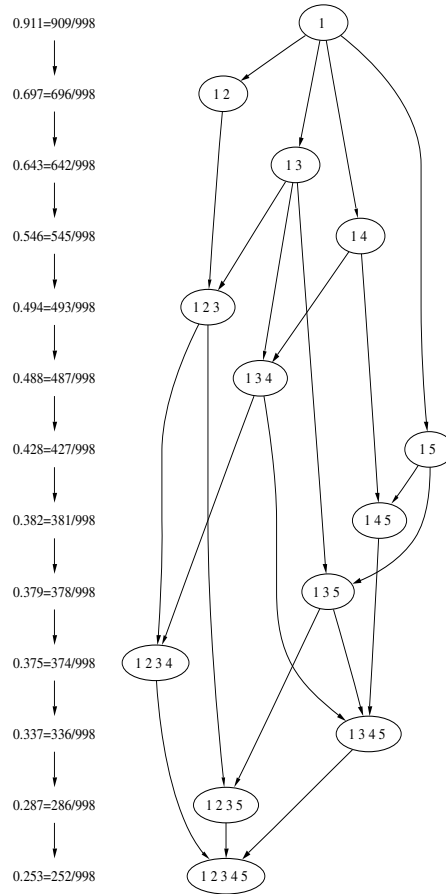
dans les scénarios d'activation, d'éliminer une proportion importante des EA faux occasionnés par des ND. Cet aspect sera abordé dans une des sections suivantes.

3.2.7.3 La robustesse des méthodes REF/CS/CM et REFS/CM vis à vis des fausses-alarmes seules

Les trois conditions C1, C2, C3 (par le biais respectivement de λ , β , η) et la procédure de formation des EM (par le biais N_{min}) permettent de réduire la proportion d'EA parasites (EA occasionnés par des fausses-alarmes). L'évaluation de l'effet d'un contrôle statistique est conduite en premier (β). Les deux méthodes REF/CS/CM ou REFS/CM sont évaluées pour déterminer laquelle des deux offre le meilleur compromis : pourcentage de formation d'EA vrais élevé/ pourcentage de formation d'EA faux faible. Les performances de chacune des méthodes seront comparées aux performances obtenues en absence de contrôle statistique (la méthode REF/CS/CM privée de la procédure CS). Les valeurs des probabilités de confiance β utilisées (ex : 95%, 99.5%, ou 99.5%) lors des tests d'indépendance seront également évaluées. L'effet du paramètre N_{min} sera évalué secondairement.

La simulation utilisée

La simulation compte 10 voies ($N=10$) et 1000 événements multivoies ($M=1000$). Les 600 premiers événements multivoies sont simulés suivant le Sc1, les 400 autres suivant Sc2. Les paramètres sont fixés à $N_{min}=1$, $\lambda=0.004$, $\eta=0.001$. Ce paramétrage assure pour $Pnd=0$ et $Tfa=0$, des performances idéales : nombre d'EA vrais égal à 14 et un nombre d'EA faux égal à zéro. Un taux de FA croissant sera ensuite appliqué simultanément sur chaque voie. Pour chacune de ces

FIG. 3.17: *Influence des ND sur le graphe d'inclusion.*

valeurs, le pourcentage de formation d'EA vrais et le pourcentage de formation d'EA faux seront estimés par comparaison aux performances idéales. Les indicateurs de performances utilisés sont présentés ci-dessous.

Les quantités évaluées

En absence de FA et de ND et pour un paramétrage optimal des méthodes REF/CS/CM et REFS/CM (en connaissance des scénarios utilisés), la méthode extrait les N_s EA d'activation vrais. Quand un taux de FA non nul Tfa est introduit sur chacune des voies, la méthode extrait $N_e(Tfa)$ EA. Parmi les ensembles extraits, $N_v(Tfa)$ d'entre eux sont vrais et les $N_f(Tfa)$ restant sont faux ($N_v + N_f = N_e$).

Les pourcentages de formations vraies et les pourcentages de formations fausses, notés respectivement $Ffv(Tfa)$ et $Fff(Tfa)$, sont introduits :

$$Ffv(Tfa) = \frac{N_v(Tfa)}{N_s} \times 100$$

$$Fff(Tfa) = \frac{N_f(Tfa)}{N_e(Tfa)} \times 100$$

Un paramétrage optimal des méthodes de formation d'EA en présence de FA devra maximiser $Ffv(Tfa)$ en minimisant $Fff(Tfa)$. Les notations $Ffv_{\beta}^{(i)}(Tfa)$ et $Fff_{\beta}^{(i)}(Tfa)$ seront utilisées pour distinguer les fréquences estimées dans les sept configurations suivantes :

- pas de contrôle statistique ($i=0$) : seules les deux étapes REF/CM sont utilisées
- utilisation de la méthode REF/CS/CM ($i=1$) avec une probabilité de confiance β ($\beta=95\%$, $\beta=99.5\%$, $\beta=99.9\%$)
- utilisation de la méthode REFS/CM ($i=2$) avec une probabilité de confiance β ($\beta=95\%$, $\beta=99.5\%$, $\beta=99.9\%$)

Dans notre simulation les valeurs suivantes sont bornées : $N_s=14$, $0 \leq N_v(Tfa) \leq 14$, $0 \leq N_e(Tfa) \leq 1023$, et $0 \leq N_f(Tfa) \leq 1023 - 14$.

L'effet du contrôle statistique

Les courbes $Ffv_{\beta}^{(i)}(Tfa)$ et $Fff_{\beta}^{(i)}(Tfa)$ sont présentées dans la figure 3.18, dans les 7 configurations citées précédemment (14 courbes attendues).

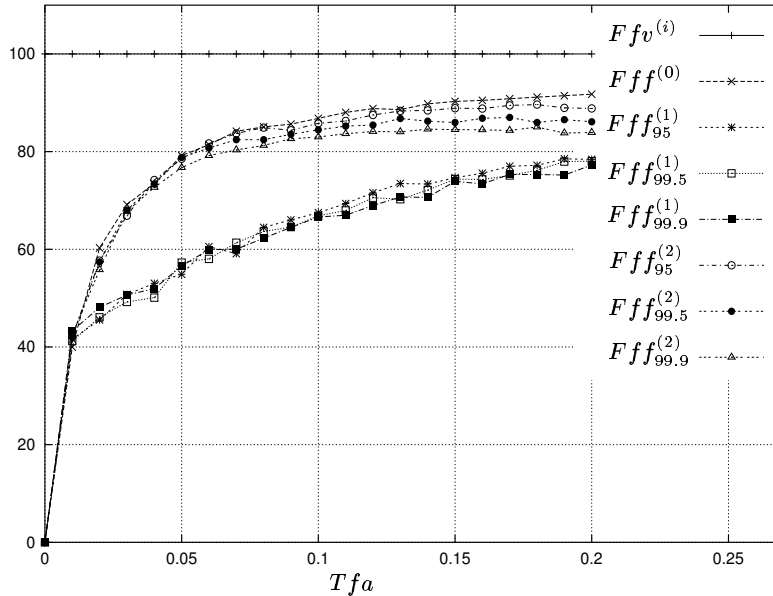


FIG. 3.18: *Limitation de l'effet des tests d'indépendances.*

Les courbes $Ffv_{\beta}^{(i)}(Tfa)$ correspondant à la fréquence de formation vraie, se superposent et restent constantes et égales à 1 (elles sont représentées par une unique courbe dans la figure 3.18

notée $Ffv^{(i)}$). Cette observation confirme que le contrôle statistique n'entraîne aucunes pertes dans l'extraction des EA vrais.

Pour $Tfa=0$, les EA extraits sont exclusivement les EA vrais. Pour $Tfa>0$, le pourcentage de formation fausse augmente en fonction du taux de FA (voir les courbes $Fff_{\beta}^{(i)}(Tfa)$, $i=0, 1, 2$ et $\beta=95\%, 99.5\%, 99.9\%$).

1. L'extraction des EA sans contrôle statistique (méthode REF/CM) offre naturellement les plus mauvaises performances (courbe $Fff^{(0)}$). Pour des taux de FA élevés, et pour des seuils λ et η faibles, cette courbe converge vers la valeur $\frac{1023-14}{1023}$ correspondant au cas où tous les ensembles non-nuls parmi 10 voies sont formés. L'effet non-négligeable des seuils λ et η entraîne l'élimination d'une partie des EA faux.
2. L'insertion de la procédure de contrôle statistique CS permet d'éliminer un nombre important de formations fausses (voir courbes $Fff_{95}^{(1)}$, $Fff_{99.5}^{(1)}$, $Fff_{99.9}^{(1)}$ par rapport à la courbe $Fff^{(0)}$). La probabilité de confiance souhaitée (95%, 99.5%, 99.9%) ne semble pas exercer visuellement d'influence sur les performances ce qui est normal car les différentes valeurs expérimentées sont relativement proches.
3. Les courbes $Fff_{95}^{(2)}$, $Fff_{99.5}^{(2)}$, et $Fff_{99.9}^{(2)}$ sont intercalées entre la courbe $Fff^{(0)}$ et les courbes $Fff_{95}^{(1)}$, $Fff_{99.5}^{(1)}$, $Fff_{99.9}^{(1)}$. En conséquence, l'utilisation de la méthode REFS/CM permet d'éliminer certains EA faux mais avec une efficacité inférieure à la méthode REF/CS/CM.

Influence de N_{min}

L'augmentation de N_{min} ($N_{min}=2$ par exemple) contraint la recherche aux ensembles d'activation constitués au moins de N_{min} voies. Cette modification réduit l'influence des FA mais élimine en contre partie les EA de taille strictement inférieure à N_{min} . Afin d'évaluer l'effet d'un changement de valeur de N_{min} , la simulation précédente est reconduite pour comparer le cas $N_{min}=1$ au cas $N_{min}=2$. Les seuils $\lambda=0.004$, $\eta=0.001$ sont inchangés. La probabilité de confiance β est fixée arbitrairement à 99.5%. La figure 3.19 présente les performances obtenues avec REF/CS/CM. Les notations $Ffv_{N_{min}}(Tfa)$ et $Fff_{N_{min}}(Tfa)$ seront utilisées pour distinguer les pourcentages estimés respectivement dans les deux configurations $N_{min}=1$ et $N_{min}=2$.

Les 4 courbes $Ffv_{N_{min}}(Tfa)$, $Fff_{N_{min}}(Tfa)$, $N_{min}=1, 2$, sont présentées dans la figure 3.19. Les courbes $Ffv_1(Tfa)$ et $Fff_1(Tfa)$ sont identiques, à des fluctuations statistiques près, aux courbes $Ffv_{99.5}^{(1)}(Tfa)$ et $Fff_{99.5}^{(1)}(Tfa)$ présentées dans la figure 3.18. L'augmentation de N_{min} entraîne la disparition des 2 EA vrais $\{1\}$ et $\{6\}$. Cette disparition explique la valeur de $Ffv_2(Tfa) = \frac{14-2}{14} = 0.857$. L'augmentation de N_{min} entraîne également une baisse importante du pourcentage d'EM faux.

Influence de η

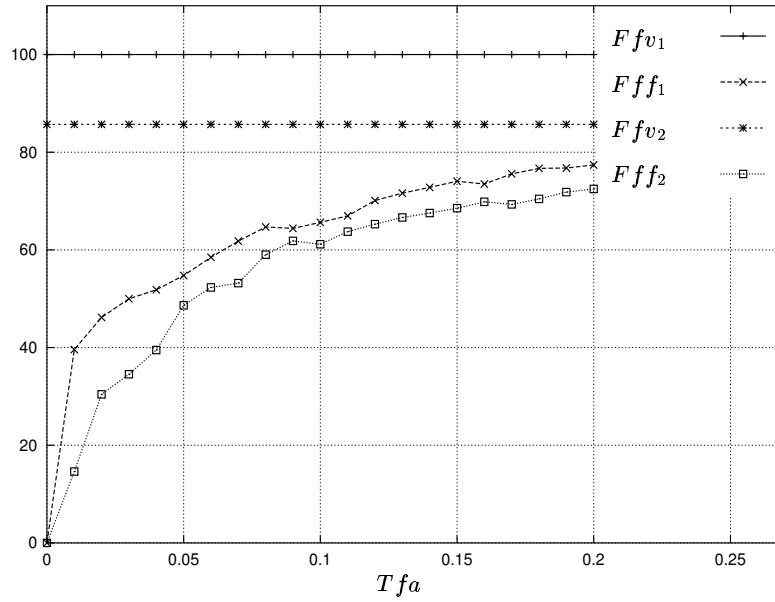


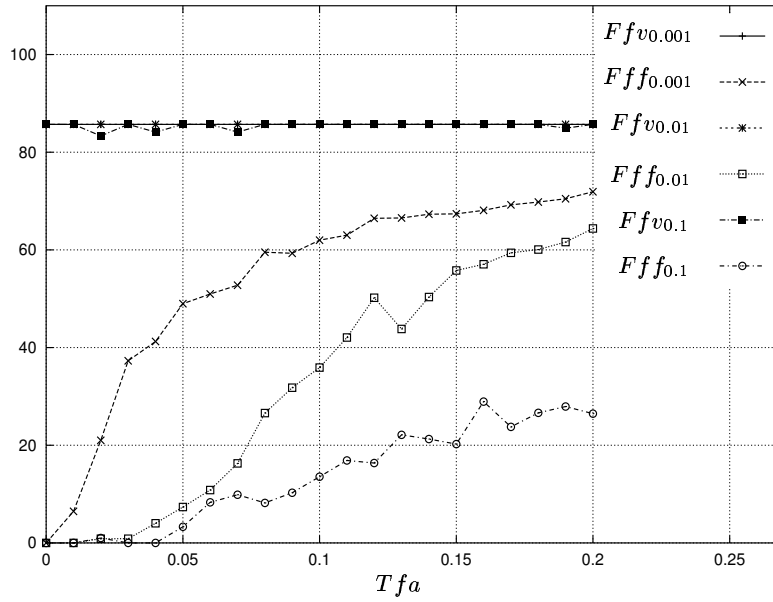
FIG. 3.19: *Limitation de l'effet d'une augmentation du paramètre N_{min} .*

L'augmentation de η permet également de réduire la proportion d'EA faux mais peut s'accompagner de perte d'EA vrais. Afin d'évaluer l'effet d'un changement de valeur de η , la simulation précédente a été reconduite pour les trois valeurs $\eta = 0.001$, $\eta = 0.01$, et $\eta = 0.1$. Le seuil est fixé à $\lambda = 0.004$, et N_{min} à 2. La probabilité de confiance β était fixée à 99.5%. La figure 3.20 présente les performances obtenues avec REF/CS/CM. Les notations $Ffv_\eta(Tfa)$ et $Fff_\eta(Tfa)$ seront utilisées pour distinguer les pourcentages estimés dans les trois configurations $\eta = \{0.001, 0.01, 0.1\}$.

Les 6 courbes $Ffv_\eta(Tfa)$, $Fff_\eta(Tfa)$, $\eta = \{0.001, 0.01, 0.1\}$ sont présentées dans la figure 3.20. Les courbes $Ffv_{0.001}(Tfa)$ et $Fff_{0.001}(Tfa)$ sont identiques, à des fluctuations statistiques près, aux courbes $Ffv_2(Tfa)$ et $Fff_2(Tfa)$ présentées dans la figure 3.19. L'augmentation de η entraîne la disparition d'un nombre important d'EA faux. Toutefois pour $\eta = 0.1$, ces disparitions s'accompagnent également de pertes de quelques EA vrais (fluctuations dans les courbes $Ffv_{0.01}(Tfa)$ et $Fff_{0.1}(Tfa)$).

3.2.7.4 La sensibilité des méthodes REF/CS/CM et REFS/CM vis à vis des non-détections seules

Les ND altèrent gravement l'interprétation des graphes d'inclusion. Il n'apparaît pas selon nous, de solution évidente permettant d'éliminer de manière optimale les EA faux (sous-ensembles d'ensembles vrais) sans risquer d'éliminer des EA vrais. Toutefois, une solution sous-optimale serait d'augmenter le seuil η en fonction de la probabilité de non-détection attendue. La justification de cette solution est la suivante. En absence de ND, un EA W est rejeté si cet EA à au moins

FIG. 3.20: Limitation d'une augmentation du paramètre η

un seul sur-ensemble W^{+1} tel que :

$$\frac{F(W^{+1})}{F(W)} > 1 - \eta$$

Appelons $F_{ND}(\cdot)$ les fréquences obtenues en présence de ND. Si la probabilité de ND Pnd affecte uniformément toutes les voies, les nouvelles fréquences peuvent être approchées respectivement par :

$$F_{ND}(W^{+1}) = F(W^{+1}) \times (1 - Pnd)^{|W|+1}$$

et

$$F_{ND}(W) = F(W) \times (1 - Pnd)^{|W|}$$

et le test précédent devient :

$$\frac{F_{ND}(W^{+1})}{F_{ND}(W)} = \frac{F(W^{+1}) \times (1 - Pnd)}{F(W)} > 1 - \eta$$

qui est équivalent au test

$$\frac{F(W^{+1})}{F(W)} > \frac{1 - \eta}{(1 - Pnd)} = 1 - \eta'$$

avec $\eta' < \eta$ pour $0 < Pnd < \eta$.

Si Pnd est supérieure à zéro, un EA qui serait accepté en absence de ND peut donc être rejeté. C'est ce phénomène qui est à l'origine de la formation d'EA faux qui, en absence de ND, sont éliminés par le test de maximalité CM et qui ne le sont plus lorsque Pnd devient non-nul.

Ce raisonnement nous a mené à proposer de modifier, à l'avenir, le test de maximalité en :

$$\frac{F_{ND}(W^{+1})}{F_{ND}(W)} > \frac{1 - \eta}{(1 - Pnd)}$$

3.2.8 Conclusion

Il a été observé dans la partie simulation de cette section, l'effet des fausses-alarmes et des non-détections sur les ensembles d'activations extraits. Il a également été montré comment les trois conditions C1, C2, C3 (en plus de l'étape de formation des événements multivoies) filtrent partiellement les ensembles d'activation parasites occasionnés par des fausses-alarmes. Aucune solution satisfaisante n'a été trouvée pour réduire l'influence des non-détections. A l'issue de cette étape, les EA et leurs fréquences d'occurrence sont disponibles afin de subir une analyse de la chronologie d'activation. Cette analyse est traitée dans la section suivante.

3.3 Recherche des séquences d'activation

L'objectif de cette section est de déterminer, si elles existent, des chronologies reproductibles d'activation au sein des EA extraits. Pour un ensemble d'activation donné $W = \{w_1, \dots, w_n\}$ de fréquence $F(W)$ et pour l'ensemble des vecteurs colonnes Γ_{u_q} dont toutes les coordonnées Γ_{w_l, u_q} , $(l, q) \in \{1, \dots, n\} \times \{1, \dots, m\}$ sont non-nulles, une matrice γ^W de taille $n \times m$ est construite telle que chaque élément $\gamma_{l,q}^W$ de γ^W s'écrit :

$$\gamma_{l,q}^W = \Gamma_{w_l, u_q}$$

avec $m = F(W) \times M$ et $\gamma_{l,q}^W \neq 0, \forall (l, q)$. Les coordonnées d'un vecteur colonne sont toutes comprises dans un intervalle temporel de largeur D .

3.3.1 Approche proposée

La recherche de chronologie d'activation d'un EA W est menée en deux étapes :

1. Un test statistique global, dit test de concordance, est tout d'abord utilisé. Ce test concerne l'existence d'un ordonnancement (au moins partiel) reproductible entre les coordonnées des vecteurs colonnes de la matrice γ^{w_1, \dots, w_n} sur l'ensemble des colonnes. Il intègre le risque d'erreur de mesure lié à la VTD.
2. Si ce test rejette l'hypothèse d'absence d'ordre partiel, toutes les latences entre paires de voies de W sont construites ($\frac{n(n-1)}{2}$ paires). Trois configurations sont possibles⁴ :
 - Latence significativement positive au sens d'un intervalle de confiance I_β .
 - Latence significativement négative au sens d'un intervalle de confiance I_β .

⁴il est à noter que dans l'idéal, il existe une quatrième configuration correspondant au cas d'une latence aléatoire.

- Latence proche de 0.0 au sens d'un intervalle de confiance I_β .

La figure 3.21 présente la méthode de recherche de chronologie. La matrice γ^W est soumise au test de concordance. Si ce test est positif, l'ensemble des paires de voies est construit. Un second test statistique portant, paire de voie par paire de voie, sur la latence d'activation temporelle détermine si ces voies sont significativement ordonnées pour certaines d'entre elles. Un graphe d'activation temporel est ensuite construit. Les latences moyennes seront indiquées sur les arcs du graphe.

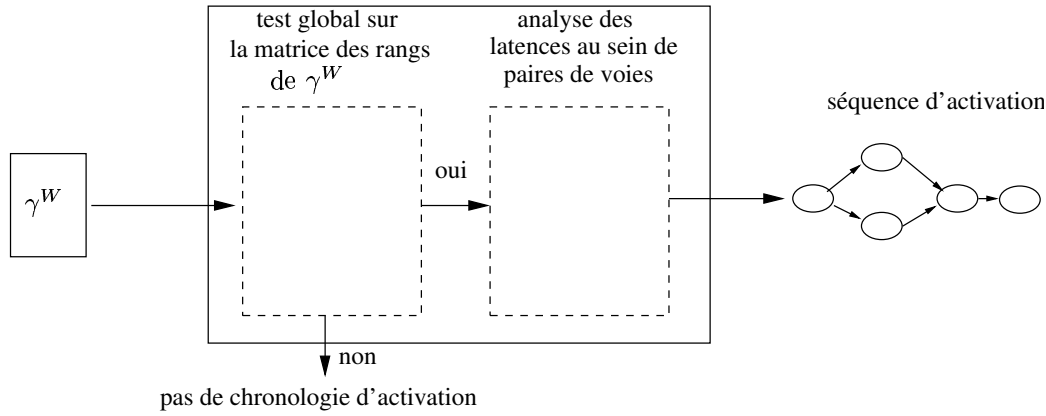


FIG. 3.21: Méthode de recherche de chronologies d'activation.

3.3.1.1 Test statistique global

La matrice des rangs de γ^W est appelée R^W . Chaque vecteur colonne de R^W est une permutation de l'ensemble $\{1, \dots, n\}$ indiquant les rangs des dates de la colonne correspondante de γ^W . Si il n'existe aucune régularité temporelle dans l'ordre d'activation temporelle de l'EA $\{w_1, \dots, w_n\}$, ces vecteurs colonnes sont des permutations aléatoires. Il s'agit de l'hypothèse H_0 . Le coefficient de concordance de Kendall noté \mathcal{K} , permet de tester cette hypothèse. Ce coefficient présente deux avantages : il est distribué (sous certaines conditions concernant n et m) suivant des lois usuelles simples et il tient compte de l'existence possible d'*ex aequo*. Les formules et les propriétés de \mathcal{K} sont présentées ci-dessous. Un exemple conclura cette section.

Le coefficient de Kendall permet de mesurer la concordance existant entre un ensemble de m classements de n individus [88]. Quelque soit la permutation de $\{1, \dots, n\}$ observée sur une colonne de R^W , la somme des rangs vaut $\frac{n(n+1)}{2}$. La matrice des rangs R^W est présentée dans le tableau 3.5. Les colonnes représentent les réalisations (classements) et les lignes représentent les rangs (individus). Les sommes des colonnes sont égales à $\frac{n(n+1)}{2}$ et la somme de tous les rangs $r_{..}$ vaut $m \frac{n(n+1)}{2}$.

n rangs \ m réalisations	1		m	sommes des lignes
1	r_{11}	...	r_{1m}	$r_{1.}$

n	r_{n1}	...	r_{nm}	$r_{n.}$
sommes des colonnes	$r_{.1}$		$r_{.m}$	$r_{..}$

TAB. 3.5: La matrice de rangs R^W de taille $n \times m$

Si les m classements sont identiques (concordance parfaite), les termes $\{r_{1.}, \dots, r_{n.}\}$ vaudront, à une permutation près, $\{m, 2m, \dots, nm\}$ car tous les termes d'une même ligne seront identiques. Réciproquement, si les classements sont parfaitement indépendants (discordance parfaite), les termes $\{r_{1.}, \dots, r_{n.}\}$ seront tous approximativement égaux et vaudront approximativement $m\frac{n+1}{2}$.

Le coefficient de concordance de Kendall évalue la dispersion des sommes des lignes $\{r_{1.}, \dots, r_{n.}\}$ par rapport à la somme des lignes sous l'hypothèse d'indépendance (H_0). Il s'obtient à partir de la statistique S :

$$S = \sum_{i=1}^n (r_{i.} - m\frac{n+1}{2})^2$$

Cette statistique est maximale quand la concordance est parfaite et elle est nulle dans le cas contraire. Afin d'obtenir un coefficient compris entre 0 et 1, S est normalisée par sa valeur maximale : $S_{max} = \frac{m^2(n^3-n)}{12}$.

Le coefficient de Kendall est alors défini par :

$$\mathcal{K} = \frac{12S}{m^2(n^3-n)}$$

Propriétés du coefficient de concordance de Kendall

Les lois usuelles utilisées suivant le nombre de classements m et le nombre de individus n sont données ci-dessous d'après [89] :

- Pour $m < 7$ et $n \geq 15$: $\frac{(m-1)\mathcal{K}}{1-\mathcal{K}}$ est distribuée suivant une loi de Fisher $F(n-1-\frac{2}{m}; (m-1)(n-1-\frac{2}{m}))$
- Pour $m \geq 7$ et $n \geq 2$: $m(n-1)\mathcal{K}$ est distribuée comme un χ^2 à $n-1$ ddl

Dans notre application, m est toujours supérieur à 7. La quantité $m(n-1)\mathcal{K}$ sera testée en utilisant la loi du χ^2 à $n-1$ degrés de liberté et pour une probabilité de confiance $\beta=99\%$.

Prise en compte des ex aequo

Quand la proportion d'ex aequo est importante deux modifications sont apportées au calcul de \mathcal{K} . Tout d'abord, la statistique S est modifiée car le rang des ex aequo est remplacé par la

moyenne arithmétique des rangs qu'ils auraient obtenus si il n'y avait pas eu d'ex aequo (ceci conserve la somme des colonnes). Puis \mathcal{K} est calculé suivant la nouvelle formule dans laquelle le dénominateur contient un terme de correction :

$$\mathcal{K} = \frac{12S}{m^2(n^3 - n) - m \sum_{q=1}^m (t_q^3 - t_q)}$$

avec t_q le nombre d'ex aequo dans le $q^{\text{ème}}$ classement.

Dans notre application, deux dates d'une même colonne de γ^W seront considérées ex aequo en un sens large si leur différence, en valeur absolue, est inférieure à la longueur d'un intervalle temporel d'incertitude lié à la VTD. Dans notre application, cette longueur d'intervalle est fixée à ± 2 fois la VTD (la VTD est par définition un écart type estimé à 25 msec). La résolution temporelle des signaux SEEG étant de $1/256$ Hz = 0.0039 msec, deux instants d'occurrences seront dits ex aequo si ils sont strictement égaux ou distants d'un échantillon.

Exemple

Les trois tableaux de données présentés ci-dessous correspondent respectivement à γ^W , R^W sans tenir compte des ex aequo, R^W en tenant compte des ex aequo strict, et R^W en tenant compte des ex aequo au sens large. Cet exemple présente 10 activations temporelles ($m = 10$) impliquant 5 voies ($n = 5$). Avec ou sans prise en compte des ex aequo, la somme des colonnes de R^W est inchangée et égale à 15. La somme complète des coordonnées de R^W vaut 150. Sous H_0 , les sommes des lignes devraient être égales à environ $150/5 = 30$.

Calcul de \mathcal{K} sans prise en compte des ex aequo

$$S = (10 - 30)^2 + (31 - 30)^2 + (24 - 30)^2 + (38 - 30)^2 + (47 - 30)^2 = 790$$

$$\mathcal{K} = 0.790$$

La quantité $m(n-1)\mathcal{K} = 31.600$ est supérieure 13.277, valeur qui correspond au fractile d'un χ^2 à 4 ddl pour $\beta = 99\%$.

Calcul de \mathcal{K} avec prise en compte des ex aequo strictement

$$S = (11 - 30)^2 + (30 - 30)^2 + (23.5 - 30)^2 + (37 - 30)^2 + (48.5 - 30)^2 = 794.5$$

$$m \sum_{q=1}^m (t_q^3 - t_q) = 10((2^3 - 2) + (2^3 - 2) + (2^3 - 2) + (2^3 - 2) + (2^3 - 2) + (2^3 - 2)) = 360$$

$$\mathcal{K} = 0.819$$

La quantité $m(n-1)\mathcal{K} = 32.762$ est supérieure 13.277 correspondant au fractile d'un χ^2 à 4 ddl pour $\beta = 99\%$.

Calcul de \mathcal{K} avec prise en compte des ex aequo partiels

n/m	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0.5	2.5	3.0	4.5	5.0	5.5	6.0	7.0	7.5	8.0
2	0.5156	2.5039	3.0039	4.5039	5.0156	5.5156	6.0078	7.0156	7.5156	8.0156
3	0.5039	2.5078	3.0117	4.5156	5.0195	5.5078	6.0	7.0156	7.5	8.0078
4	0.5117	2.5117	3.0195	4.5195	5.0351	5.5117	6.0117	7.0195	7.5078	8.0117
5	0.5273	2.5117	3.0234	4.5234	5.0546	5.5312	6.0156	7.0195	7.5156	8.0312

La matrice γ^W

	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	4	2	2	2	2	4	3	3	5	4
	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2
	3	5	4	4	4	3	4	5	3	3
	5	4	5	5	5	5	5	4	4	5

La matrice R^W sans prise en compte des ex aequo

	1	1	1	1	1	1	1.5	1	1.5	1
	4	2	2	2	2	4	3	2.5	4.5	4
	2	3	3	3	3	2	1.5	2.5	1.5	2
	3	4.5	4	4	4	3	4	4.5	3	3
	5	4.5	5	5	5	5	5	4.5	4.5	5

La matrice R^W avec prise en compte des ex aequo stricts

	1.5	1.5	1.5	1.5	1	1	1.5	1	1.5	1
	3.5	2.25	1.5	1.5	2.5	3.5	3.5	3.5	4.5	3.5
	1.5	3.75	3	3.5	2.5	2	1.5	3.5	1.5	2
	3.5	3.75	4.5	4.25	4	3.5	4.25	3.5	3	3.5
	5	3.75	4.5	4.25	5	5	4.25	3.5	4.5	5

La matrice R^W avec prise en compte des ex aequo partiels

$$\begin{aligned}
S &= (13 - 30)^2 + (29.75 - 30)^2 + (24.75 - 30)^2 + (37.75 - 30)^2 + (44.75 - 30)^2 = 594.25 \\
m \sum_{q=1}^m (t_q^3 - t_q) &= 1860 \\
\mathcal{K} &= 0.703
\end{aligned}$$

La quantité $m(n-1)\mathcal{K} = 28.130$ est supérieure 13.277 correspondant au fractile d'un χ^2 à 4 ddl pour $\beta = 99\%$.

Dans les trois cas, H_0 est rejetée. Les activations temporelles interviennent alors suivant une chronologie complètement non aléatoire.

3.3.1.2 Analyse des latences d'activation entre paires de voies

Les hypothèses suivantes sont proposées. La latence $L_{i,j}$ ($(i,j) \in \{1, \dots, n\}^2$, $i \neq j$) séparant l'activation de deux voies w_i et w_j , dans un même EPIC, dépend de trois grandeurs :

1. un délai physiologique déterministe $d_{i,j}$. Cette valeur est positive si w_i est active avant w_j ou négative sinon.
2. une fluctuation statistique physiologique $\varepsilon_{i,j}^{phy}$. La loi de distribution de cette fluctuation est centrée de variance σ_{phy}^2 .
3. une erreur de mesure aléatoire $\varepsilon_{i,j}^{mes} = \varepsilon_j - \varepsilon_i$ liée à la variabilité temporelle du détecteur. ε_i et ε_j sont les erreurs d'estimation des dates vraies τ_i et τ_j d'apparition des AE sur les voies i et j dans un EPIC. ε_i et ε_j sont supposées indépendantes, de même moyenne, et de même écart type VTD.

Pour chaque paire de voies de W , la latence $L_{i,j}$ observée dans un EPIC est :

$$L_{i,j} = d_{i,j} + \varepsilon_{i,j}^{phy} + \varepsilon_{i,j}^{mes}$$

sa valeur moyenne est égale à $d_{i,j}$ et sa variance est égale à $2VTD^2 + \sigma_{phy}^2$.

Les trois hypothèses suivantes sont testées :

- a) $L_{i,j}$ est significativement positive au sens d'un intervalle de confiance I_β . La voie w_i est alors active avant w_j avec une latence moyenne $d_{i,j}$.
- b) $L_{i,j}$ est significativement négative au sens d'un intervalle de confiance I_β . La voie w_j est active avant w_i avec une latence moyenne $-d_{i,j}$.
- c) $L_{i,j}$ est proche de 0.0 au sens d'un intervalle de confiance I_β . Le rapport entre les fluctuations statistiques $\varepsilon_{i,j}^{phy}$ et $\varepsilon_{i,j}^{mes}$ et le délai physiologique $d_{i,j}$ ne permet pas de déterminer un ordre d'activation.

La figure 3.22 illustre schématiquement ces 3 configurations.

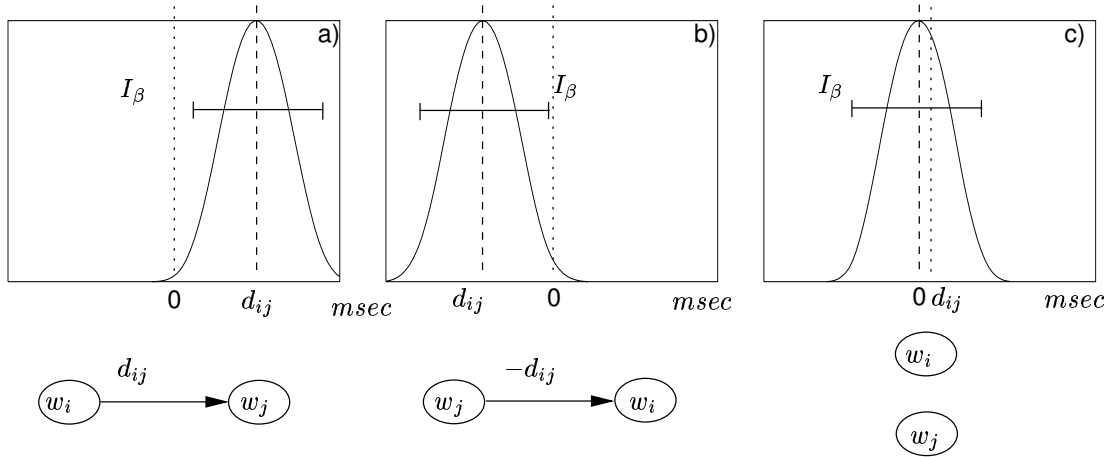


FIG. 3.22: *Distribution des différences entre temps d'activation pour une paire de voies w_i et w_j , pour le cas d'une latence positive a), une latence négative b), une latence assimilée à zéro c).*

Hypothèses simplificatrices et calcul des intervalles de confiance

En absence de données physiologiques concernant σ_{phy}^2 , un intervalle d'incertitude valant $\Delta_{phy} = 5$ msec est utilisé pour le calcul des intervalles de confiance. Pour une matrice γ^W de taille $n \times m$, une paire de voies w_i et w_j , et une probabilité de confiance β , un intervalle de confiance noté $I_\beta = [I^-, I^+]$ est calculé tel que :

$$I^- = \hat{d}_{ij} - \Delta_{phy} - \varepsilon_\beta \sqrt{\frac{2VTD^2}{m}}$$

$$I^+ = \hat{d}_{ij} + \Delta_{phy} + \varepsilon_\beta \sqrt{\frac{2VTD^2}{m}}$$

\hat{d}_{ij} correspond à la moyenne arithmétique de la quantité $\gamma_j^W - \gamma_i^W$ (γ_i^W est le $i^{\text{ème}}$ vecteur ligne de la matrice γ^W), ε_β correspond à la fractile de la loi de Gauss pour la probabilité de confiance β (par exemple, si $\beta = 99\%$ alors $\varepsilon_\beta = 2.326$).

Test et visualisation des chronologies d'activation

Le choix des hypothèses s'effectue comme suit :

1. $0 \leq I^- \leq I^+$: l'activation de la voie w_i précède significativement l'activation de la voie w_j . Le temps de latence moyen vaut \hat{d}_{ij} .
2. $I^- \leq I^+ \leq 0$: l'activation de la voie w_j précède significativement l'activation de la voie w_i . Le temps de latence moyen vaut $-\hat{d}_{ij}$.

3. $I^- \leq 0 \leq I^+$: il est impossible de conclure sur l'existence d'une chronologie d'activation entre les voies w_i et w_j ⁵.

Ces informations sont présentées dans un graphe d'activation temporel orienté de la gauche vers la droite. Les voies les plus à gauche sont les plus précoces et les voies à droite les plus tardives dans la chronologie d'activation. Les paires de voies significativement ordonnées sont reliées par un arc orienté de la plus précoce vers la plus tardive. Les voies entre lesquelles la latence n'est pas significative sont présentées sans arcs de connections. Les latences \hat{d}_{ij} sont exprimées en msec et placées au dessus des arcs. Une procédure d'élimination des arcs inutiles est utilisée. En effet, si w_i précède w_j et w_j précède w_k , alors w_i précède w_k . L'arc reliant w_i à w_k est inutile.

3.3.1.3 Exemple sur simulation

La simulation présentée n'est pas réaliste dans l'activation temporelle des voies. Le statut de cet exemple est uniquement de se familiariser avec le mode de représentation. Considérons la simulation ($N=10$, $M=100$) dans laquelle les 60 premiers EM sont simulés suivant le scénario Sc1, et les 40 derniers suivant Sc2 (Sc1 et Sc2 ont été présentés dans la figure 3.9). Les temps de latence sont tous égaux à 10 msec et la fluctuation statistique est nulle (configuration déterministe). Le résultat du test de concordance de Kendall est exprimé dans le type de trait formant l'ellipse. Le paramètre N_{min} est fixé à 2. Seuls les EM formés d'au moins deux voies sont extraits (92/100)

- en trait pointillé : le test de concordance est rejeté et il n'existe alors pas d'ordonnancement temporel d'activation. L'analyse des latences entre paires de voies n'est pas réalisée.
- en trait plein : le test de concordance est accepté et il existe un ordonnancement temporel d'activation. L'analyse des latences entre toutes les paires de voies est réalisée. Un graphe d'activation temporel est automatiquement généré.

Le graphe d'inclusion comptant 12 EA est présenté dans la figure 3.23-a). Il existe une chronologie d'activation reproductible au sein de chaque EA (toutes les ellipses du graphe sont en trait plein). Les graphes d'activation temporels relatifs aux deux EA $\{1,2,3,4,5\}$ et $\{6,7,8,9,10\}$ sont présentés respectivement dans les figures 3.23-b et 3.23-c.

3.4 Discussion

L'influence néfaste des non-détections semble plus difficile à combattre que celle des fausses-alarmes. L'influence des FA isolées (extérieurs à tout EPIC) peut être fortement diminuée en prenant $N_{min}=2$. Les tests d'indépendance et de maximalité sont également efficaces pour combattre l'effet des FA. Ceci signifie que les détecteurs monovoie pourront sans doute être utilisés avec profit, du point de vue des performances de l'ensemble, sur des points de fonctionnements (Pdv, Tfa) situés dans le haut du coude des courbes de performances plutôt que les plus proches

⁵si θ est une valeur de latence considérée comme maximum pour admettre que l'on se trouve en présence d'une paire d'ex aequo et si $I^+ - I^- \leq \theta$ alors i et j seront déclarés ex aequo.

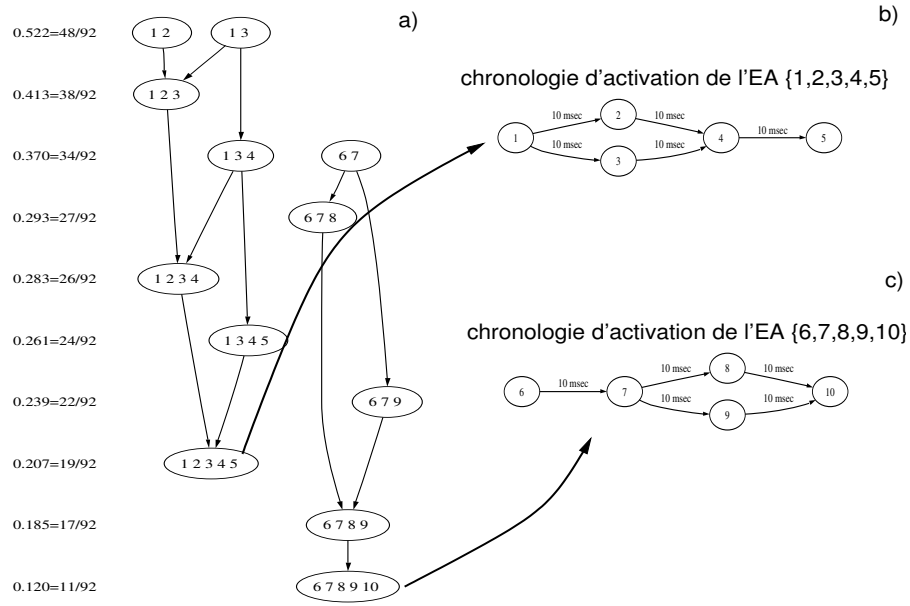


FIG. 3.23: *Exemple de chronologie d'activation sur une simulation*

possibles du point (0,1).

Le prolongement naturel du travail présenté dans ce chapitre est bien entendu une analyse systématique des modèles probabilistes d'activation envisageables relativement à la physiologie. Si de tels modèles s'avèrent suffisamment structurés, comme des arbres ou des graphes d'association avec des nombres limités d'arcs, on pourra chercher à traiter le problème de leur identification en présence de ND et de FA.

Un test d'indépendance conditionnelle pourrait être inclus⁶ pour constituer une condition C4 (en plus des conditions C1, C2, C3) afin de valider les EA dans le cas où les EPIC répondraient, sur hypothèse, à un modèle de génération markovien (indépendance conditionnelle en sortie des noeuds), cette règle s'appliquant aux EA du graphe d'inclusion déjà formé.

⁶sur la base d'une conjecture qui reste à valider.

Chapitre 4

Résultats

4.1 Introduction

La méthode est appliquée aux signaux SEEG intercritiques enregistrés chez 8 patients épileptiques. Ces patients, souffrant d'épilepsies partielles pharmaco-résistantes, ont bénéficié d'une SEEG afin d'étudier l'organisation de leur zone épileptogène et de définir un geste chirurgical visant à les guérir.

L'objectif de cette section est de présenter les résultats obtenus grâce à la méthode proposée pour analyser la distribution spatio-temporelle des événements paroxystiques intercritiques. Ces résultats seront comparés pour chaque patient, aux résultats de l'analyse visuelle des experts exprimés dans le compte rendu établi à la fin de l'exploration SEEG.

La méthode est appliquée aux signaux SEEG intercritiques enregistrés chez 6 patients (désignés par P1, P2, P3, P4, P5, P6) souffrant d'une épilepsie du lobe temporal (ELT) caractérisés par des événements de type pointes ou pointes-ondes durant les périodes intercritiques. Cette forme d'épilepsie est la plus fréquente des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Par ailleurs, de nombreuses données anatomo-fonctionnelles sont disponibles pour la région temporale. Ainsi, les résultats issus de l'analyse seront confrontés à ces données.

La méthode est également appliquée aux signaux SEEG intercritiques enregistrés chez 2 patients (désignés par P7, P8) souffrant d'épilepsies du lobe frontal, caractérisées par des activités transitoires morphologiquement différentes (décharges rapides transitoires chez P7, et salves de pointes chez P8) durant les périodes intercritiques. L'objectif est de montrer que la méthode développée est indépendante du type d'épilepsie et qu'elle reste applicable si les signaux présentent des événements transitoires que l'on peut dater. La portée des résultats sera toutefois moins forte en l'absence d'estimation d'erreurs de mesure (fausses-alarmes, non-détections, variabilité temporelle de détection) sur les deux types d'événements transitoires rencontrés chez ces 2 patients.

Ce chapitre est composé de 4 parties. Les schémas d'implantation et la procédure de sélection des voies d'intérêt sont donnés dans la section 4.2. Le paramétrage de la méthode et les résultats de l'analyse des activités intercritiques seront détaillés en distinguant les 6 patients souffrant d'une ELT (section 4.3) des 2 souffrant d'une ELF (section 4.4). La comparaison entre résultats quantitatifs (la méthode présentée dans ce document) et qualitatifs (analyse visuelle des épiléptologues) sera discutée dans la section 4.5.

4.2 Présentation des patients et sélection des voies d'intérêt

Chez ces 8 patients, le bilan de phase 1 laissait entrevoir des signes encourageants en faveur d'une intervention chirurgicale curative. Afin de définir avec précision le contour de la zone épileptogène, une SEEG adaptée a été pratiquée chez les 8 patients.

4.2.1 Schéma d'implantation

Le schéma d'implantation des électrodes intra-cérébrales est spécifique à chaque patient. Il dépend de l'analyse des données non-invasives fournies par la phase 1 (examen clinique, imagerie, EEG de surface). La longueur des électrodes intra-cérébrales utilisées est également variable. Suivant la profondeur des structures cérébrales à explorer, ces électrodes comptent entre 5 et 15 capteurs (voir annexe 2 : anatomie et SEEG du lobe temporal). La longueur de chaque capteur est de 2 mm. Ils sont séparés de 1,5 mm.

La figure 4.1 présente les huit schémas d'implantation, le nom des électrodes, et le nombre de voies utilisées dans les enregistrements (une voie par capteur). Les patients P3, P5, P6, P8 ont des crises impliquant les aires cérébrales droites. Les patients P1, P2, P4, P7 ont des crises localisées dans l'hémisphère gauche. Chez les patients P1, P3, P5, P7, P8, des électrodes sentinelles situées en dehors du lobe cérébral d'intérêt ont été placées dans le but d'évaluer l'étendue des décharges paroxystiques critiques. Les patients P4 et P5 ont des électrodes situées à droite et à gauche (P4 : électrode B, P7 : électrodes I et O) afin de confirmer une latéralisation des crises. Chez ces deux patients, la lettre minuscule 'p' sera ajoutée à la lettre majuscule qui désigne l'électrode située à gauche. Par exemple, les deux capteurs internes de l'électrode B située à gauche chez P4 seront nommés « Bp1 » et « Bp2 » alors que les deux capteurs internes de l'électrode droite seront nommés « B1 » et « B2 ».

Le tableau 4.1 indique le nom des électrodes, les structures cérébrales explorées, et la position interne ou externe des capteurs correspondants. Les plots externes sont souvent situés dans le néocortex. Les plots internes enregistrent les structures mésiales (hippocampe, cortex entorhinal, noyaux gris centraux comme l'amygdale). Les plots médians des électrodes peuvent être situés dans la substance blanche ou dans le cortex, suivant l'anatomie.

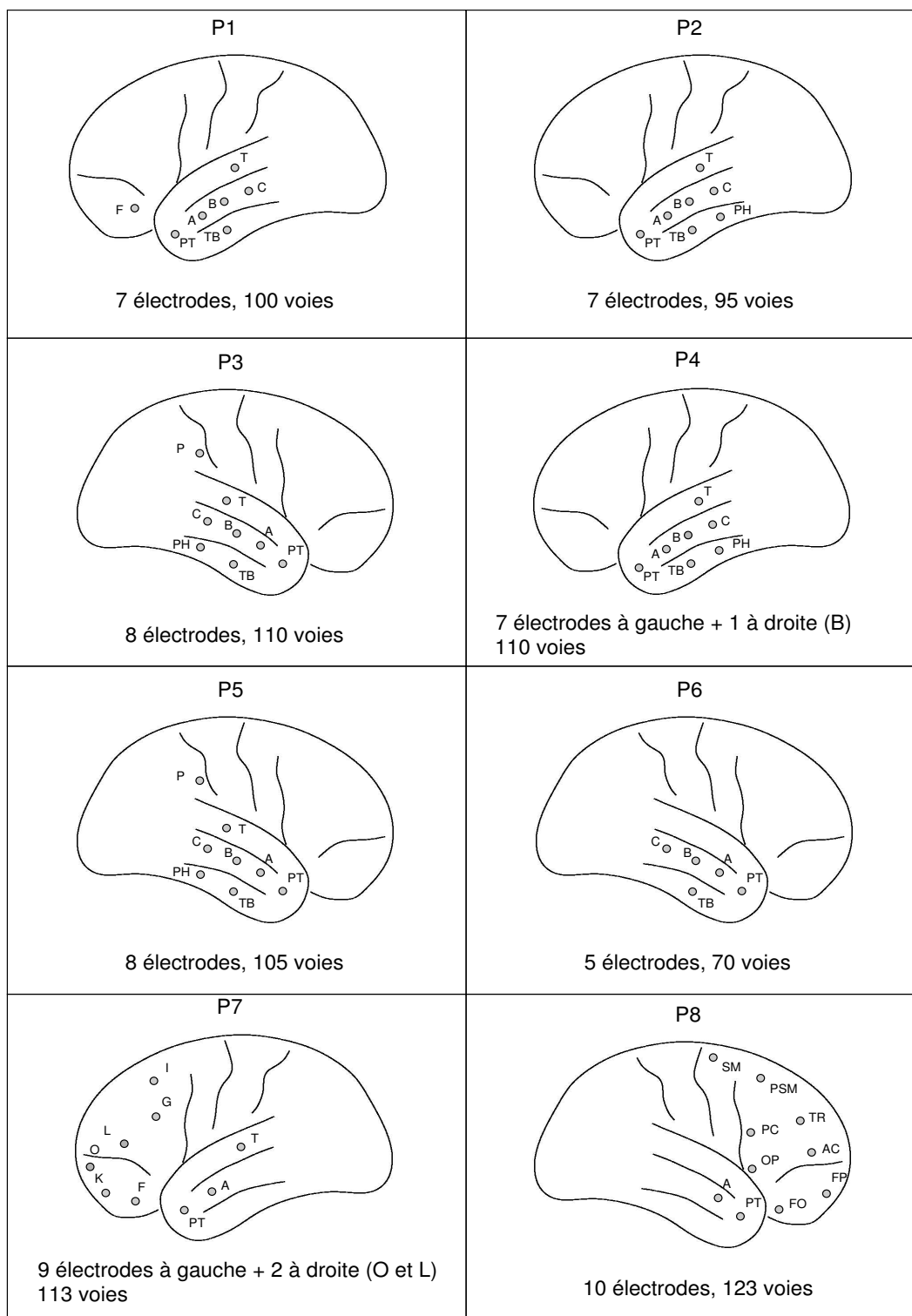


FIG. 4.1: Schémas d'implantation des 8 patients

Électrode	Structures cérébrales explorées avec les plots internes	Structures cérébrales explorées avec les plots externes
Exploration du lobe temporal		
A	Amygdale	Gyrus T2 antérieur
B	Hippocampe antérieur	Gyrus T2 moyen
C	Hippocampe postérieur	Gyrus T2 postérieur
PT ou TP (*)	Pôle temporal interne	Pôle temporelle externe
TB	Cortex-entorhinal	Cortex temporo-basal
PH	Gyrus para-hippocampique	Gyrus T3 postérieur
P	Gyrus supra marginal	Gyrus cingulaire
T	Insula	Gyrus T1
Exploration du lobe frontal		
I	Gyrus cingulaire (BA 24)	Gyrus frontal moyen (BA 8)
G	Gyrus cingulaire (BA 24)	Gyrus frontal moyen (BA 9/46)
L	Gyrus cingulaire antérieur (BA 32)	Gyrus frontal moyen (BA 46)
O	Région orbitaire interne	Région orbitaire externe
K	Région supra orbitaire	Gyrus frontal moyen (BA 10)
F	Région fronto-polaire interne	Région fronto-polaire externe
SM	Région AMS	Gyrus précentral (BA 6)
PSM	Région préAMS	Gyrus précentral (BA 6/8)
TR	Gyrus cingulaire (BA 24)	Gyrus frontal moyen (BA 8)
PC	Gyrus cingulaire moyen (BA 24)	Gyrus précentral
AC	Gyrus cingulaire antérieur	Gyrus frontal moyen (BA 9/46)
OP	Insula	Région operculaire (BA 44)
FP	Région fronto-polaire interne	Région fronto-polaire externe
FO	Région fronto-orbitaire interne	Région fronto-orbitaire externe

TAB. 4.1: *Correspondances entre : position des capteurs (internes ou externes) sur l'électrode et structures cérébrales explorées. L'abréviation BA désigne « Broadman Area ». (*) L'électrode explorant le lobe temporal est notée indifféremment PT ou TP.*

4.2.2 Sélection des voies d'intérêt

D'une manière générale, dans un enregistrement SEEG, un certain nombre de voies, ne délivrant pas un signal EEG, peut être éliminé visuellement de l'analyse (capteurs externes situés en dehors du cerveau, voies comportant beaucoup d'artefacts en raison d'une connectique défectueuse).

De plus, dans le problème traité ici, deux capteurs situés dans la même structure vont enregistrer des activités similaires. Cette redondance d'information peut avoir une conséquence directe, non désirée, sur les EA reproductibles extraits par la méthode qui seront alors formés des plots voisins qui enregistrent les mêmes sources d'activité. Aussi, pour palier cet inconvénient, une étape de sélection des voies d'intérêt est systématiquement mise en oeuvre, chez chaque patient. Cette étape permet de retenir un capteur parmi plusieurs capteurs adjacents situés dans la même structure et enregistrant l'activité électrique de sources communes. Elle s'appuie sur le comptage voie par voie des AE détectées et est illustrée sur la figure 4.2 où l'on considère une électrode dont les capteurs sont positionnés à proximité de trois sources d'AE qui peuvent s'activer isolément ou conjointement. Dans ce cas, le comptage des événements détectés laisse apparaître une statistique (voir figure 4.2-c) multi-modale comptant trois maximums locaux (voies 1, 5, et 9 dans notre exemple).

Du point de vue pratique, cette procédure de sélection est réalisée de la façon suivante :

- détection et comptage des AE, réalisés automatiquement sur l'ensemble des voies de chaque électrode,
- analyse visuelle de l'histogramme résultant du comptage et choix des voies correspondant aux maximums locaux et retrait éventuel des voies correspondant à des capteurs voisins situés dans les mêmes structures. Ce choix, qui peut paraître arbitraire, est en partie justifié par la faible distance (1,5 mm) qui sépare les capteurs adjacents d'une électrode intracérébrale en rapport au volume d'influence d'une source corticale.

4.2.3 Présentation des enregistrements intercritiques

Un enregistrement de longue durée est sélectionné par patient (voir tableau 4.2). Ces enregistrements correspondent à des intervalles temporels situés à plus d'une heure d'une crise et pendant l'état de veille du patient. Les signaux sont traités selon un montage monopolaire (référence commune).

4.3 Résultats chez 6 patients souffrant d'une ELT

Cette section est constituée de trois parties. Dans la section 4.3.1, les différentes étapes de la méthode d'analyse de l'activation spatio-temporelle des AE est brièvement rappelée. Le

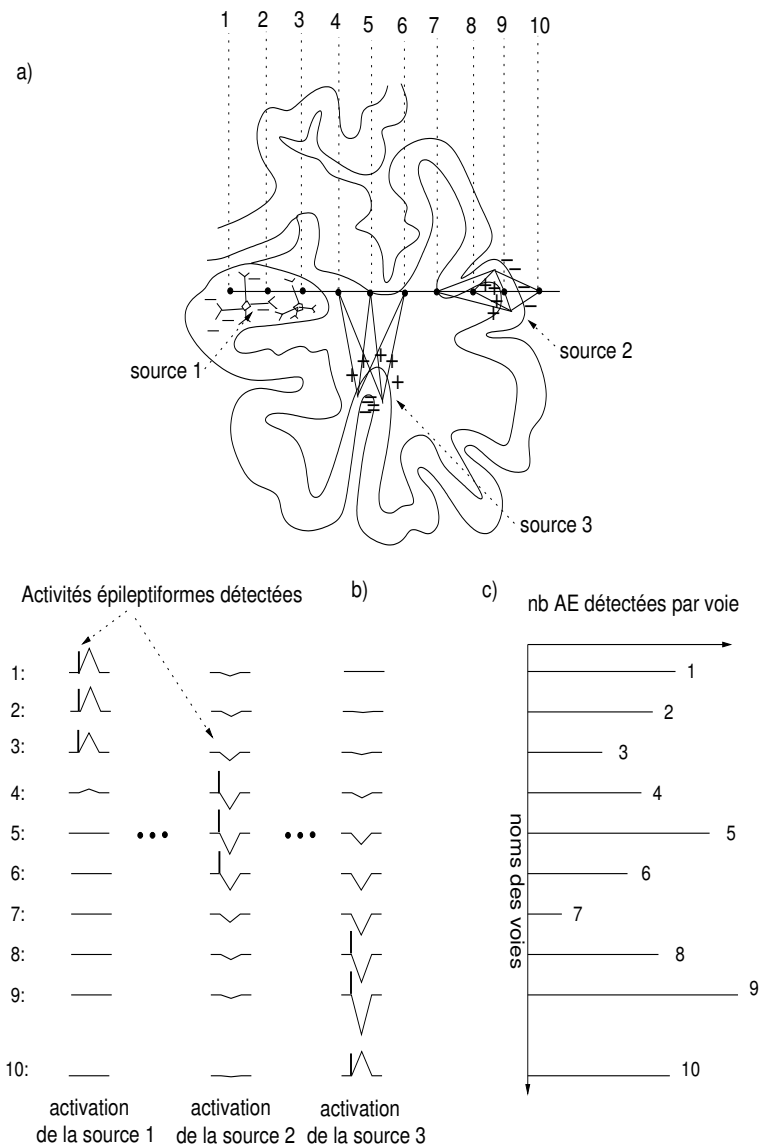


FIG. 4.2: Principe de sélection des voies d'intérêt. (a) Considérons une source (source 1) à champ fermé localisée dans l'amygdale et deux sources à champ ouvert (source 2 et source 3) localisées respectivement dans l'extrémité d'un sillon et au sommet d'un gyrus. L'activation de la source 1 produit un potentiel électrique capté uniquement à l'intérieur de la source 1 de type champ fermé (voies 1, 2, 3). Concernant les sources 2 et 3, le potentiel électrique observé sur chacun des capteurs est proportionnel à l'angle solide que forme la section de cette source par rapport au capteur (voir annexe 1). Lors de l'activation de la source 2, l'amplitude du signal EEG est maximale sur la voie 5. Lors de l'activation de la source 3, l'amplitude du signal EEG est maximale sur la voie 9.

P1	BIGH	60 mn
P2	CANT	60 mn
P3	GARN	60 mn
P4	GOSS	60 mn
P5	HATT	60 mn
P6	TAIL	57 mn 30 sec
P7	MOUS	30 mn 30 sec
P8	TALL	60 mn

TAB. 4.2: *Durée des enregistrements intra-cérébraux analysés par patient.*

paramétrage des différentes étapes est présenté dans un tableau. La section 4.3.2 expose l'étape de sélection des voies d'intérêt. Pour illustrer la diversité des signaux analysés, un segment de 10 secondes d'EEG intracérébral est également présenté pour chaque patient, dans l'annexe 3. Enfin, les résultats de l'analyse sont présentés dans la section 4.3.3.

4.3.1 Paramétrage de la méthode

Le principe de chacune des étapes de la méthode est rappelé ci-dessous.

La détection des AE

Les AE apparaissent le plus fréquemment sous la forme d'une ou de plusieurs pointes (ondes d'amplitude élevée et de courte durée / aux ondes de l'EEG de fond) suivies d'une onde lente de morphologie complexe. Détecter les AE est équivalent à détecter les pointes. La détection des pointes est réalisée en deux étapes.

Une procédure de rehaussement des pointes :

La procédure de rehaussement doit augmenter le contraste entre les pointes et l'EEG de fond. Deux procédures de rehaussement des pointes par décomposition en banc de filtres passe-bandes ont été proposées (voir chapitre 2, section 2.2.3) : une transformation de type décomposition en ondelettes et une transformation de type décomposition de Gabor. Les performances de détection obtenues sur des simulations réalistes sont qualitativement équivalentes. Parmi ces deux structures de rehaussement, la décomposition en ondelettes est arbitrairement choisie. Les caractéristiques du banc de filtre en ondelettes sont adaptées à la morphologie des pointes recherchées. Les propriétés du banc de filtre en ondelettes sont les mêmes quelque soient la voie et le patient.

Une procédure de détection :

Lors de l'apparition d'une pointe, l'énergie haute fréquence des voies passe d'un niveau bas μ_0 (estimé sur toute la voie : activité de fond + AE), à un niveau haut μ_1 inconnu. La méthode de détection proposée estime l'instant d'apparition de ce saut d'amplitude. Une statistique calculée sur un horizon h fixé à 100 msec (durée maximale d'une pointe) est construite. Cette

statistique est une somme cumulée. Cette quantité décroît suivant une pente $-\nu/2$ en dehors du support temporel d'une pointe (activité de fond) et croît sur son support temporel (AE). L'instant d'occurrence de la pointe correspond à la position temporelle du minima local qui précède le franchissement d'un seuil. Après chaque instant d'occurrence d'une pointe, la somme cumulée est remise à zéro et gelée pendant un temps $G = 2 \times h = 200$ msec.

L'évaluation de ce détecteur a révélé (voir chapitre 2, section 2.2.4) que le couple (ν, s) qui optimise les performances en termes de probabilité de détection vraie et de taux de fausses-alarmes, n'est pas unique. Par exemple, il est possible de choisir ν faible et s élevés et inversement de choisir ν élevé et s faibles. Il a été montré expérimentalement dans la section 2.2.4.4, que le couple $(\nu, s) = (20\mu_0, 30\mu_0)$ offre sur l'ensemble des signaux SEEG intercritiques de références, une probabilité de non-détection inférieure à 0.2, un taux de fausse-alarme inférieur à 0.2 FA/sec, et une variabilité temporelle de 2.5 msec. Ce couple est choisi pour tous les patients temporaires et pour toutes les voies.

La formation des EM

Cette procédure forme, pour un couple de paramètres N_{min} et D , un EM constitué d'au moins N_{min} AE co-occurents dans un voisinage temporel D . Deux méthodes ont été présentées dans ce document (voir chapitre 2, section 2.3), une méthode de la littérature (MOF : méthode à ouverture de fenêtre) et une méthode personnelle (MFG : méthode à fenêtre glissante). La méthode MFG est choisie car elle offre, sur simulation, une plus grande robustesse à l'effet des FA.

La littérature propose des temps d'activation de l'ordre de 40 msec à 220 msec (voir annexe 2). D'après notre expérience personnelle, ce paramètre est fixé à 150 msec. Le paramètre N_{min} est laissé à l'appréciation de l'utilisateur avec toutefois quelques précautions d'usage.

- Pour N_{min} faible (ex : 2), les EM formés seront nombreux et de petites tailles. Les EA extraits seront de petites tailles et de fréquence élevée.
- Par contre pour N_{min} grand (ex : 6), les EM de petite taille seront occultés et seuls les EA de grande taille (> 6) seront extraits au risque de dissimuler de petits modes d'activation très reproductibles.

Pour éviter ce choix, il est conseillé d'essayer ces deux configurations. Dans cette section ce paramètre est fixé à 2, en gardant à l'esprit que des EA de grandes tailles pourront être occultés. Les conséquences du choix du paramètre N_{min} seront également discutées à la fin de ce chapitre.

La recherche des EA

Cette procédure recherche parmi les EM formés, des ensembles de voies dont :

- la fréquence est supérieure à un seuil λ .

- l'apparition est significative avec une probabilité de confiance β_1 (élimination des EA occasionnés par des fausses-alarmes).
- la co-activation est maximale, c'est à dire un ensemble pour lequel toutes les probabilités conditionnelles d'association avec une autre voie sont faibles par rapport à un seuil $1-\eta$.

Les deux méthodes présentées dans ce document se distinguent par l'étape de contrôle de la significativité (méthodes REF/CS/CM et REFS/CM). En raison d'une meilleure élimination des EA occasionnés par des FA sur simulation, la procédure REF/CS/CM a plutôt été utilisée. Les paramètres λ et η permettent également de prendre en charge les erreurs de mesure (fausses-alarmes, non-détections) qui ont été estimées et bornées lors d'une simulation réaliste présentée dans le chapitre 2.

La recherche des SA au sein des EA extraits

L'ordonnancement temporel des instants d'occurrence d'un EA est testé à l'aide d'un test de rang (test de concordance de Kendall). Si ce test est négatif ce qui traduit que l'activation temporelle n'est pas aléatoire, un nouveau test évalue l'ordonnancement entre toutes les paires de voies au sein de cet EA. Ces deux tests utilisent respectivement deux probabilités de confiance appelées β_2 et β_3 choisies arbitrairement.

Les paramètres utilisés sont présentés dans le tableau 4.3.

4.3.2 Sélection des voies d'intérêt

La sélection des voies d'intérêt est réalisée conformément à la procédure décrite précédemment dans la section 4.2.2. Les histogrammes correspondant aux nombres d'AE détectées sur chacune des voies d'enregistrement chez les 6 patients temporaux - P1 à P6 - sont présentés dans les figures ci-après (figure 4.3, figure 4.4, figure 4.5, figure 4.6, figure 4.7, figure 4.8). La sélection des voies est discutée pour chaque patient.

Patient P1 :

L'histogramme (figure 4.3) fait apparaître un ou deux maxima locaux assez marqués au niveau des électrodes B, C, et T, sur les capteurs B3, C3, C10, T5 et T14. Concernant les électrodes A, PT, et TB, la statistique de comptage est plus fluctuante. On peut néanmoins retenir A10, PT6, TB2, TB6. Les AE détectées sur les voies internes et médianes (plots PT1 à PT7) de l'électrode PT qui explorent le pôle temporal, sont très nombreuses. La densité d'AE par seconde est supérieure à 1 (ex : 5758 AE détectées en 3600 sec dans PT6). L'électrode F située dans le lobe frontal, fait apparaître un nombre de détections faible et quasi constant. Cette électrode est probablement en dehors de la zone d'influence des sources d'AE. Ainsi, les voies retenues d'après l'examen des maxima sont : A2, A4, A10, B3, B7, B11, B14, C3, C10, PT1, PT4, PT6, PT9, TB2, TB6, TB8, TB14, T5, T14, F5, F14. Un second contrôle a permis d'exclure les voies A2 (capteur proche de A4), PT4 (proche de PT6) et TB8 (proche de TB6).

Liste des paramètres	nom du paramètre	valeur numérique
La détection des AE		
<i>La procédure de rehaussement des AE (décomposition en ondelettes)</i>		
la fréquence du signal d'enveloppe	f_0	10 Hz
le rapport entre la fréquence de la porteuse et de l'enveloppe	α	2
le nombre de filtres	n_f	3
les coefficients de pondération de la structure de rehaussement	(g_1, g_2, g_3)	(1/3, 1/3, 1/3)
les facteurs d'échelles	(a_1, a_2, a_3)	(1, 2/3, 1/2)
<i>La procédure de détection</i>		
l'horizon de calcul de la somme cumulée	h	100 msec
le biais de la somme cumulée	ν	20.médiane($\vartheta(t)$)
le seuil de détection	$s = \nu$	30.mediane($\vartheta(t)$)
le temps de gel	G	100 msec
La formation des EM (Méthode à Fenêtre Glissante)		
le nombre minimum d'AE co-occurentes	N_{min}	2
la largeur de la fenêtre de co-occurrence	D	150 msec
La recherche des EA (Méthode REF/CS/CM)		
la fréquence d'occurrence minimale	λ	0.1
la probabilité de confiance	β_1	99.5%
le seuil de maximalité	$1-\eta$	0.9
La recherche des SA au sein des EA extraits		
la probabilité de confiance du test de Kendall	β_2	99%
la probabilité de confiance des intervalles de confiance	β_3	99.5%

TAB. 4.3: Paramétrage de la méthode de détection et d'analyse de l'activation spatio-temporelle des AE chez les patients P1, P2, P3, P4, P5, P6. Ce paramétrage est également utilisé pour le patient P8.

En résumé, les signaux analysés chez le patient P1 correspondent aux capteurs A4, A10, B3, B7, B11, C3, C10, PT1, PT6, PT9, TB2, TB6, TB14, T5, T14, F5, F14.

Patient P2 :

Sur l'histogramme (figure 4.4), on remarque que les 5 électrodes A, B, C, TP, et PH font apparaître un, deux, ou trois maximums locaux marqués et distants indiquant des sources d'AE proches des capteurs A2, A10, B3, C3, C11, TP2, TP8 et PH1. L'électrode TB fait apparaître dans sa partie interne, une courbe plus fluctuante. Sur l'électrode T, on observe un nombre faible et quasi-constant d'AE, probablement dû à des fausses-alarmes. Enfin, on remarque que beaucoup d'événements sont détectés sur certaines voies (ex : A10 et C3) mais peu sont détectés sur d'autres voies comme celles de la partie externe de l'électrode B. Les voies sélectionnées après comptage sont A2, A10, A13, B3, B13, B15, C3, C11, TP2, TP8, TB1, TB3, TB7, TB10, PH6, PH11, T1, T6, T10. Un examen visuel a permis d'exclure les voies B15 (proche de B13) et TB1 (proche de TB3).

En résumé, les signaux analysés chez le patient P2 correspondent aux capteurs A2, A10, A13, B3, B13, C3, C11, TP2, TP8, TB3, TB7, TB10, PH6, PH11, T1, T6, T10.

Patient P3 :

L'histogramme (figure 4.5) montre qu'au niveau des 5 électrodes A, B, C, TB, et P, il existe plusieurs maximums locaux bien marqués sur les capteurs A1, B2, C1, TB2, TB11 et T3. Pour les capteurs externes des électrodes A, B, C, TB, la statistique reflète également des maxima pouvant être liés à des sources d'AE situées dans le néocortex latéral. Le nombre d'AE détectées est élevé dans le pôle temporal (plusieurs maxima au niveau des voies PT3, PT6, PT8, et PT10). Sur les électrodes P et PH, peu d'événements sont détectés. Les voies sélectionnées d'après l'histogramme de comptage correspondent à A1, A11, A13, B2, B8, B14, C1, C10, C13, PT3, PT6, PT8, PT10, TB2, TB6, TB11, TB15, PH3, PH8, PH11, P1, P10, P13, P15, T3, T8, T10. L'analyse visuelle permet de retirer les voies A11, PT8, P15, T10 pour la raison de proximité entre capteurs déjà évoquée.

Les voies retenues chez le patient P3 correspondent aux plots A1, A11, B2, B8, B14, C1, C10, C13, PT3, PT6, PT10, TB2, TB6, TB11, TB15, PH3, PH8, PH11, P1, P10, P13, T3, T8.

Patient P4 :

Les résultats du comptage (figure 4.6) indiquent la présence de sources d'AE à proximité des capteurs TB1, TBp9, Bp1, Bp7, Fp6, B3, Cp2, Cp15. Les AE sont plus nombreuses dans l'hippocampe antérieur droit (B3) que gauche (Bp1). Des événements sont également détectés sur les capteurs médians des électrodes TPp et Ap. Les voies correspondant aux électrodes Gp et Tp reflètent peu d'AE. Les voies sélectionnées correspondent donc à TPp1, TPp6, TPp8, TPp10, TBp1, TBp8, Ap2, Ap5, Ap7, Ap9, Bp1, Bp7, Tp1, Tp8, Gp1, Gp9, Gp12, Gp14, Fp2, Fp6, B3, B8, B10, B14, Cp2, Cp9, Cp15. Un second contrôle permet d'exclure les voies TPp8, Ap7, Gp12, et B8.

Les voies retenues chez le patient P4 correspondent aux plots TPp1, TPp6, TPp10, TBp1, TBp8, Ap2, Ap5, Ap9, Bp1, Bp7, Tp1, Tp8, Gp1, Gp9, Gp14, Fp2, Fp6, B3, B10, B14, Cp2, Cp9, Cp15.

Patient P5 :

L'histogramme de comptage (figure 4.7) indique la présence d'AE sur les signaux issus des capteurs A1, A9, B2, C1, PT1, TB1, PH1, PH4, T1. Des sources d'AE sont également probablement localisées autour des capteurs médians des électrodes B et TB. Sur les voies correspondant aux capteurs de l'électrode C médiane et externe, P médiane et externe et T médiane peu d'AE ont été détectées. Les voies sélectionnées d'après l'histogramme correspondent à A1, A9, A15, B2, B7, B13, C1, C5, C9, PT1, PT5, PT7, PT10, TB1, TB4, TB11, PH2, PH4, PH10, T1, T10, P2, P14. Les signaux issus de TP5 et PH2 sont retirés.

Finalement, les voies retenues chez le patient P5 correspondent aux plots A1, A9, A15, B2, B7, B13, C1, C5, C9, PT1, PT7, PT10, TB1, TB4, TB11, PH1, PH4, PH10, T1, T10, P2, P14.

Patient P6 :

La statistique de comptage (figure 4.8) fait apparaître un, deux, ou trois maximums locaux assez marqués sur les 4 électrodes A, B, C, et TP, plus particulièrement sur capteurs A1, A11, B2, B11, C1, TP2, et TP9. On note également la présence d'un grand nombre d'AE sur les signaux enregistrés par l'électrode TB et un nombre plus faible sur ceux enregistrés par l'électrode C (partie médiane et externe). Cette première observation a permis de sélectionner les signaux issus des capteurs A1, A11, A15, B2, B11, B15, C1, C7, C13, TP2, TP9, TB2, TB5, TB9, TB11. TB9 a ensuite été exclu de l'analyse.

En résumé, les voies retenues chez le patient P6 correspondent aux plots A1, A11, A15, B2, B11, B15, C1, C7, C13, TP2, TP9, TB2, TB5, TB11.

Cette procédure semi-supervisée, qui repose sur un comptage des AE sur chacune des voies, permet de déterminer un ensemble de capteurs d'intérêt par patient. Des extraits de signaux SEEG, observés sur cette sélection de capteurs, sont présentés dans l'annexe 3. La section suivante présente les résultats de l'analyse des activations spatio-temporelles des sources d'activité épileptiforme impliquant ces sélections de voies.

4.3.3 Analyse de l'activation spatio-temporelle des AE

Les résultats sont détaillés pour chacun des 6 patients et sont accompagnés d'une figure qui contient trois types d'informations : 1) le graphe d'inclusion des EA extraits, 2) la présence ou non d'une chronologie ordonnée d'activation au sein de chacun des EA extraits, 3) la chronologie d'activation de certains de ces EA ordonnés.

Rappelons que :

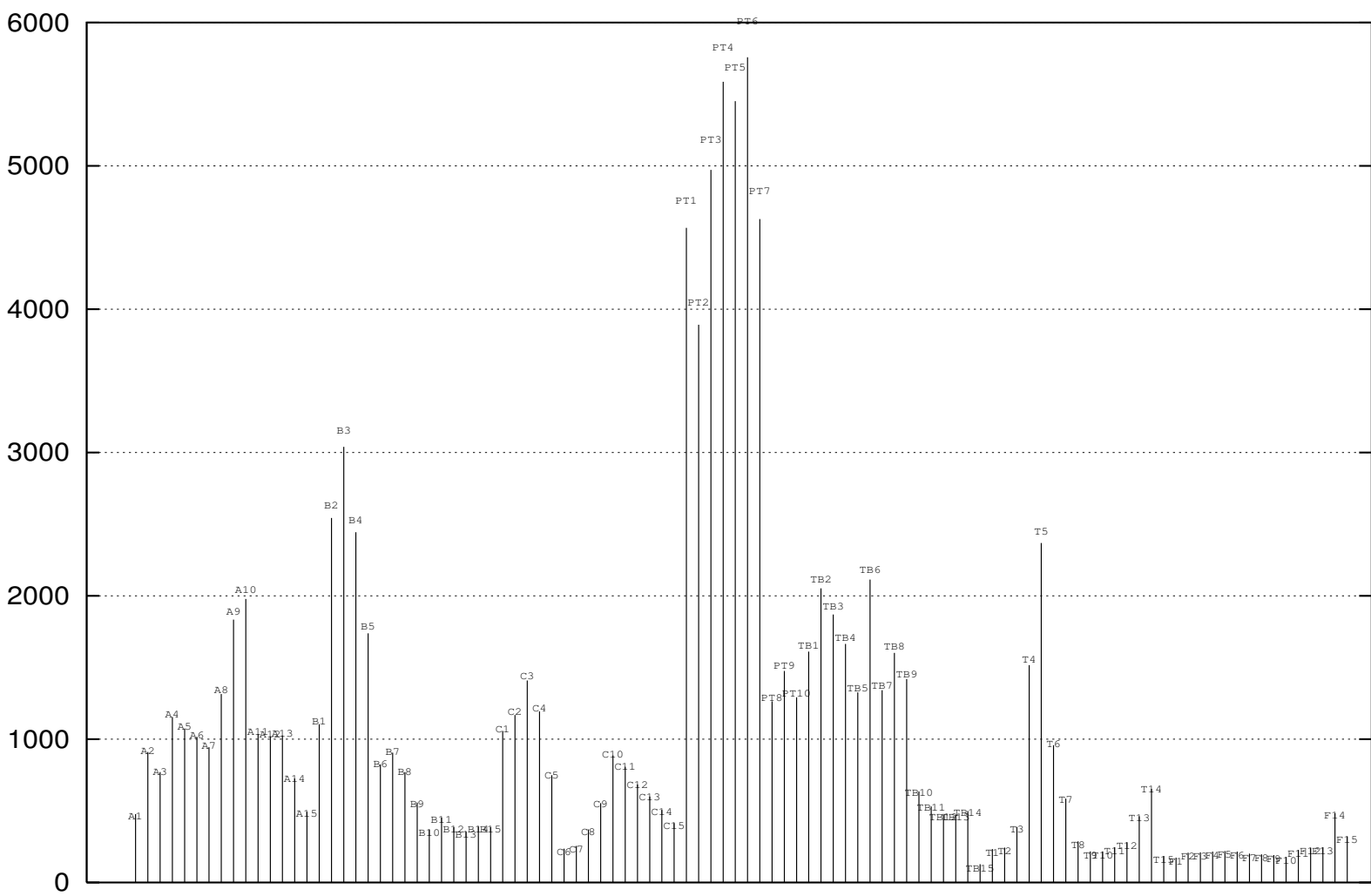


FIG. 4.3: Nombre d'activités d'épileptiformes détectées par voie chez P1

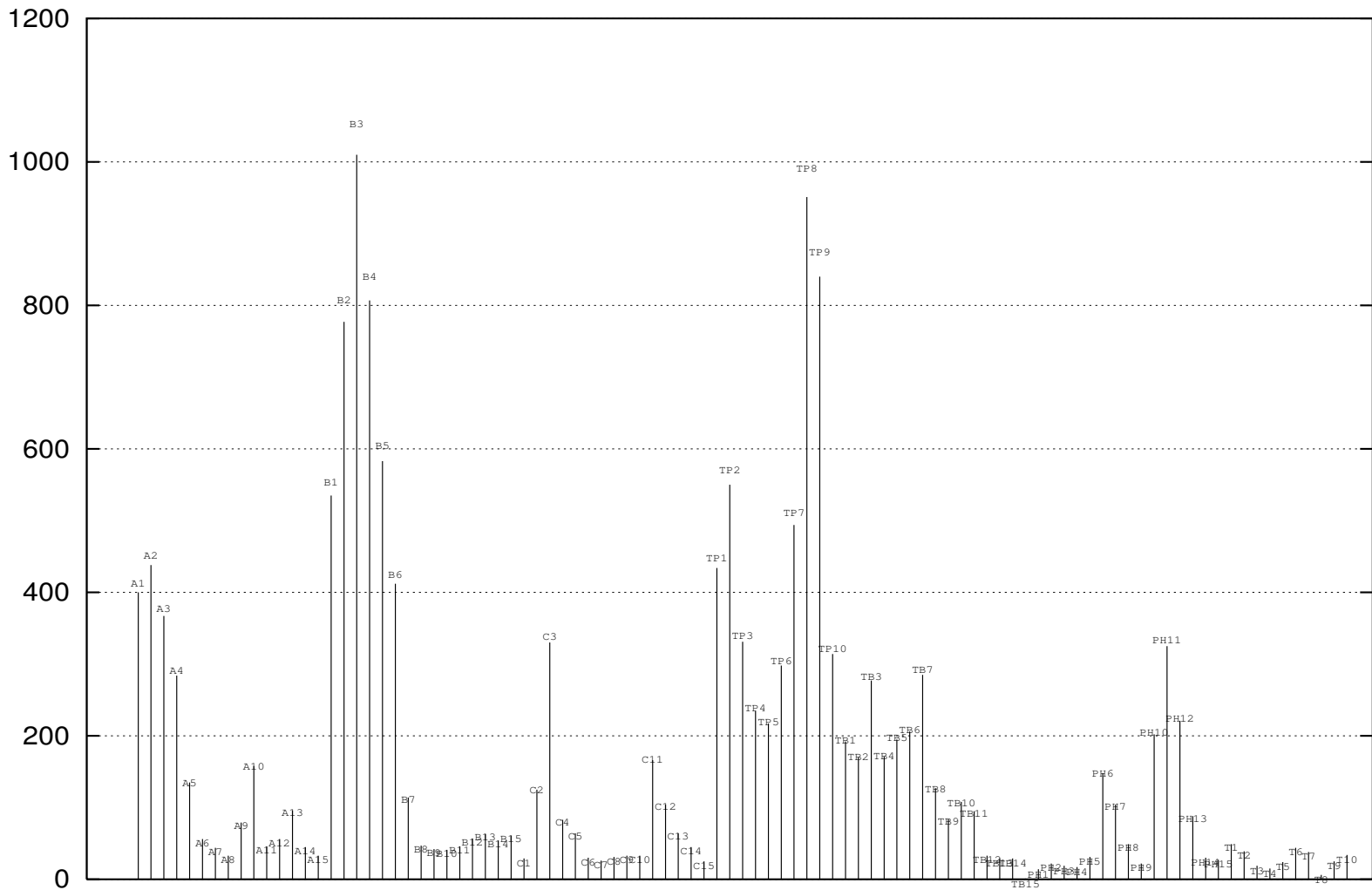


FIG. 4.4: Nombre d'activités d'épileptiformes détectées par voie chez P2

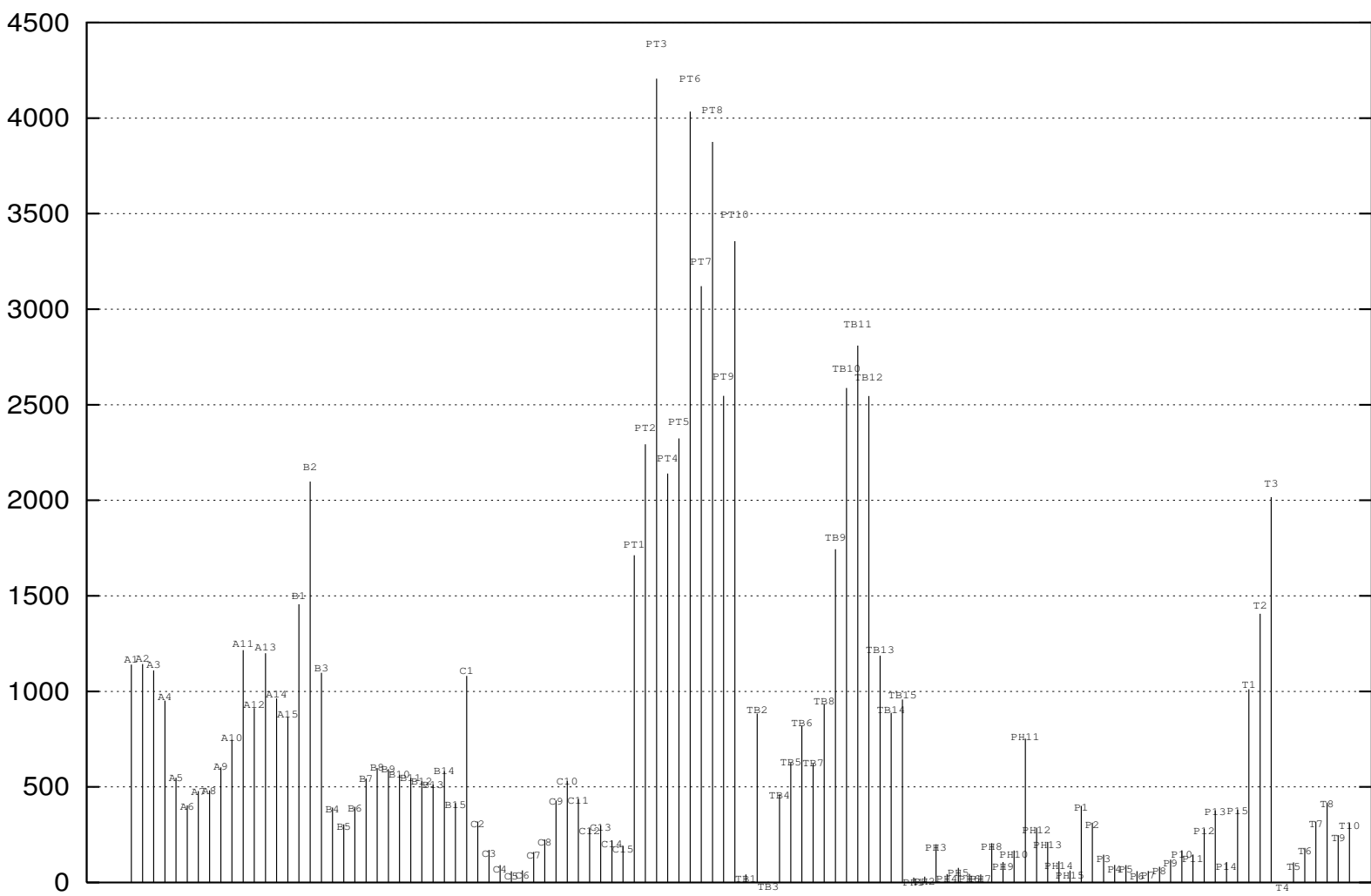
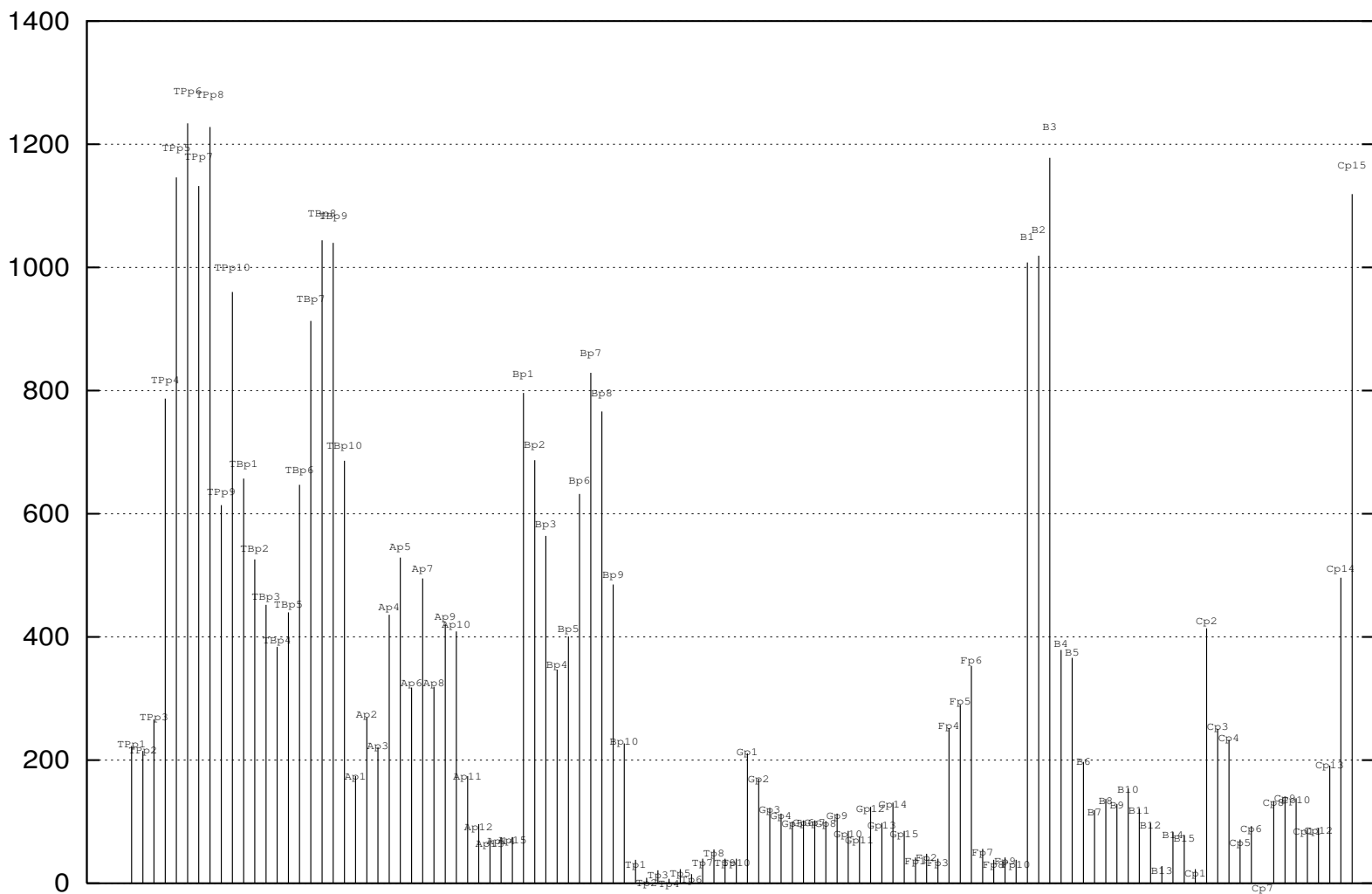


FIG. 4.5: Nombre d'activités d'épileptiformes détectées par voie chez P3

FIG. 4.6: Nombre d'activités d'épileptiformes détectées par voie chez P_4 

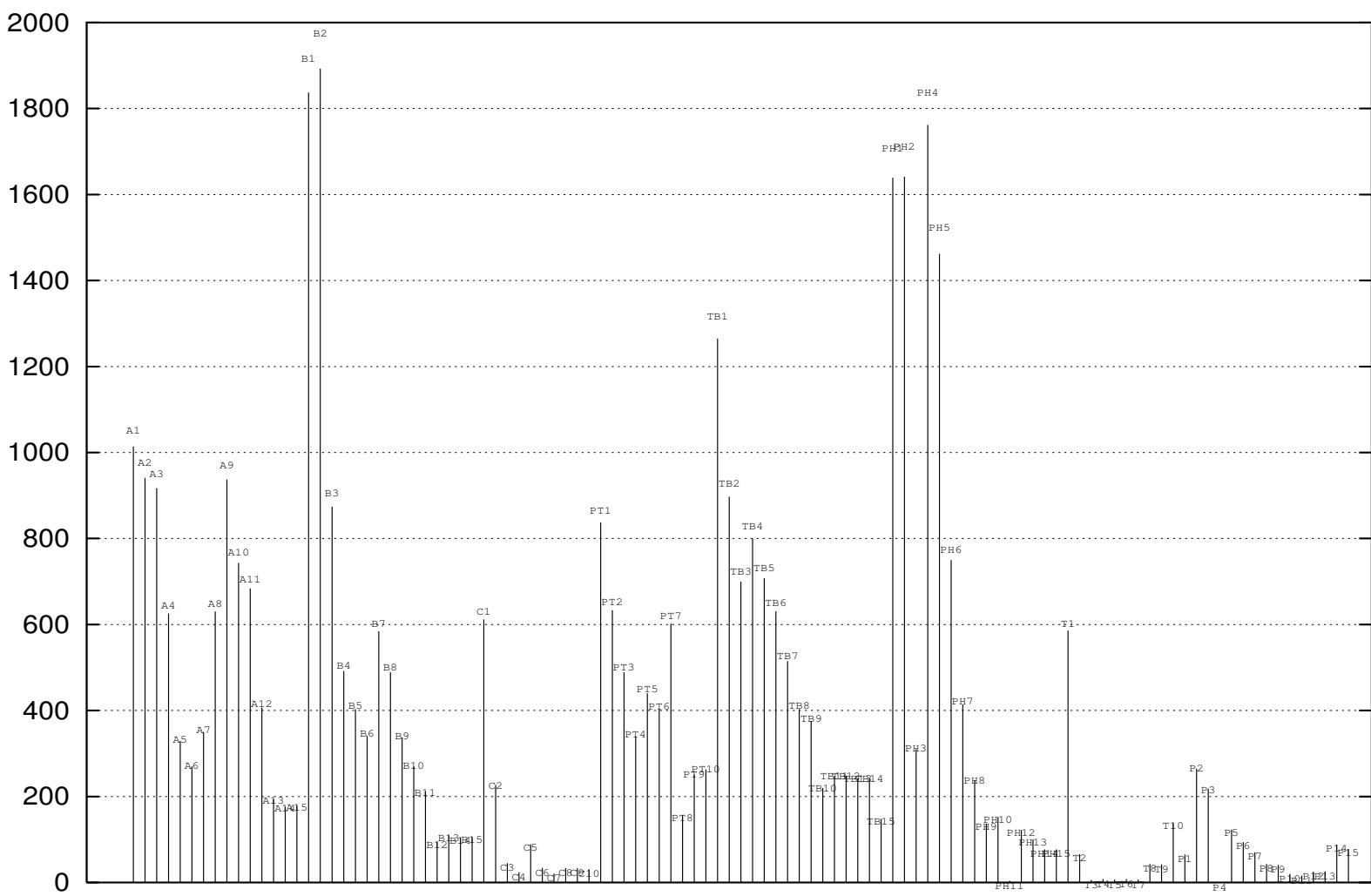


FIG. 4.7: Nombre d'activités d'épileptiformes détectées par voie chez P5

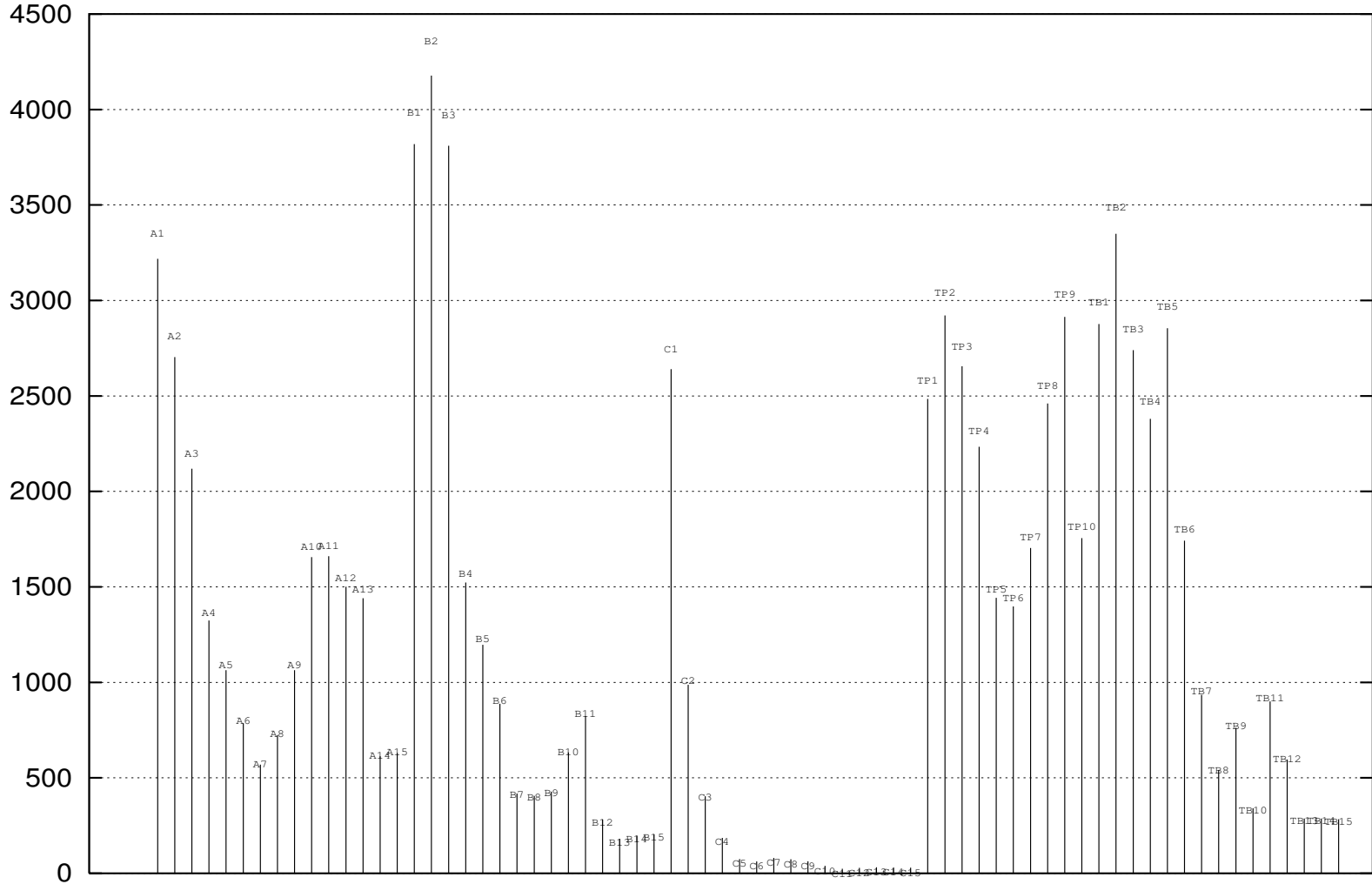


FIG. 4.8: Nombre d'activités d'épileptiformes détectées par voie chez P6

1. L'arborisation du graphe d'inclusion renseigne sur les relations statistiques d'activation des ensembles de voies extraits. Les EA apparaissant de manière indépendante sont situés dans des branches distinctes du graphe. Par contre, les EA dépendants sont placés dans une même branche. Les EA qui apparaissent en dehors des arbres construits correspondent à des systèmes qui s'activent indépendamment des autres (ou de manière faiblement dépendante).
2. La présence d'une chronologie d'activation dans chacun des EA extraits est testée statistiquement. Les EA dont les activations temporelles sont significativement ordonnées seront situés dans des ellipses en trait plein. Les ensembles au sein desquels la chronologie d'activation n'est pas significative apparaissent dans des ellipses en trait pointillé.
3. Pour ne pas surcharger les figures, seules les chronologies d'activation de certains EA seront présentées. La chronologie est présentée sous la forme de graphes orientés. Ces graphes sont orientés de gauche à droite, des voies les plus précoces vers les voies les plus tardives. Les arcs orientés, symbolisant un retard moyen entre les activations sur une paire de voies, sont labellisés par cette latence moyenne exprimée en millisecondes.

Les résultats sont décrits de la même manière chez les 6 patients. Dans cette description, les points suivants sont abordés :

1. Quel est le nombre de d'EM formés (rappelons qu'il s'agit du nombre d'EM impliquant conjointement au moins deux voies en moins de 150 msec) ?
2. Quelle est la liste des voies fréquemment, conjointement, et significativement actives lors de ces EM ? Ces voies seront classées suivant la profondeur des structures cérébrales reflétant ces AE, en distinguant les structures profondes, médianes, et externes.
3. Quels renseignements sont apportés par l'arborisation du graphe d'inclusion ? Combien compte-t-il de branches indépendantes, formant autant de modes d'activation ? Chacun des modes d'activation identifié sera décrit en évoquant les EA les plus fréquents et les EA de plus grande taille. Les chronologies de ces EA (séquences d'activation ou SA) seront également exposées.

Pour compléter ces résultats, un ou plusieurs extraits du compte-rendu de SEEG concernant l'analyse des activités intercritiques sont donnés pour chaque patient. Les six sections suivantes présentent les résultats obtenus chez P1, P2, P3, P4, P5, et P6. Afin d'éviter les répétitions, le nom des structures anatomiques sera parfois abrégé (exemple : l'hippocampe antérieur sera désigné par l'abréviation hippo. ant.). L'abréviation LM sera utilisée pour désigner le terme de « latence moyenne ».

4.3.3.1 Le patient P1

Les EM formés chez P1 sont extrêmement nombreux (7003 EM). Ce nombre est maximal chez P1. Seules 11 des 17 voies sélectionnées participent conjointement, fréquemment, et significativement aux EM formés. Il s'agit de voies correspondant aux signaux enregistrés dans :

- 5 structures temporales internes dont l'hippocampe antérieur (B3), le cortex entorhinal (TB2), le pôle temporal interne (PT1), l'amygdale (A4), et l'hippocampe postérieur (C3)
- 4 structures médianes dont le pôle temporal médian (PT6), le cortex temporo-basal moyen médian (TB6), et du gyrus T2 moyen médian (B7) et le gyrus T1 moyen médian (T5).
- 2 structures latérales dont le gyrus T2 moyen externe (A10) et du pôle temporal externe (PT9).

Le graphe d'inclusion est présenté dans la figure 4.9. Ce graphe fait apparaître deux branches distinctes (circonscrites par des tirets) indiquant qu'il existe deux modes d'activation indépendants. Un EA {B7, TB6} apparaît isolément. La majorité des EA extraits (sauf les EA {PT1, PT6}, {PT6, T5}, et {A10, TB6}) est présentée dans des ellipses en trait plein indiquant qu'il existe une chronologie reproductible d'activation au sein de ces EA.

Le premier mode d'activation affecte principalement le pôle temporal (PT1, PT6, PT9), le cortex temporo-basal moyen médian (T5), le gyrus T2 moyen externe (A10) et le cortex temporo-basal moyen médian (TB6). Les combinaisons d'activation au sein de ce mode sont nombreuses. La plus fréquente (55,1% des 7003 EM) se produit entre le pôle temporal interne et médian. Il est possible que ces deux capteurs enregistrent l'activité d'une même source. Dans un degré moindre (25,5%), ces AE se propagent au gyrus T1 moyen médian (T5), puis au cortex temporo-basal moyen (TB6) dans 12.5% des cas. La séquence temporelle d'activation correspondante indique que les AE apparaissent précocement et simultanément dans le cortex temporo-basal moyen et gyrus T1 moyen médian (pas de flèche entre TB6 et T5), puis se propagent dans le pôle temporal médian (PT6) puis interne (PT1). Ce résultat est très intéressant car selon le graphe d'inclusion, le pôle temporal interne et externe semble jouer un rôle pacemaker. Or, lorsque les sources d'AE du pôle temporal se couplent aux sources d'AE médianes (T5 et TB6) ou externes (A10), ces dernières s'activent en premier.

Le second mode est moins fréquent. Il implique exclusivement des structures du système limbique : l'hippocampe antérieur (B3), le cortex entorhinal (TB2), l'hippocampe postérieur (C3), et l'amygdale (A4). Les combinaisons d'activation sont peu nombreuses. Les AE affectent conjointement et séquentiellement l'hippocampe antérieur et le cortex entorhinal dans 24% des EM. Le temps de latence moyen est de 7.3 msec en faveur de l'hippo. ant. Les AE se généralisent à l'hippocampe postérieur dans 12.8% des EM et avec une latence moyenne de 24.6 msec, ou à l'amygdale dans 10% de EM avec une latence moyenne de 10.5 msec.

Le résumé de l'analyse quantitative est le suivant : les sources d'AE s'activent principalement suivant deux modes. Le mode le plus fréquent implique des sources polaires, médianes, et externes. La source d'AE située dans le pôle temporal médian et interne (PT1, PT6) est très active (1 activation/ sec). Les sources médianes (TB6, T5) et externes (A10, PT9) se couplent parfois et de façon précoce avec cette source polaire. Ce résultat semble indiquer que les sources les plus actives ne sont pas forcément des sources qui initient le couplage. Le second mode est

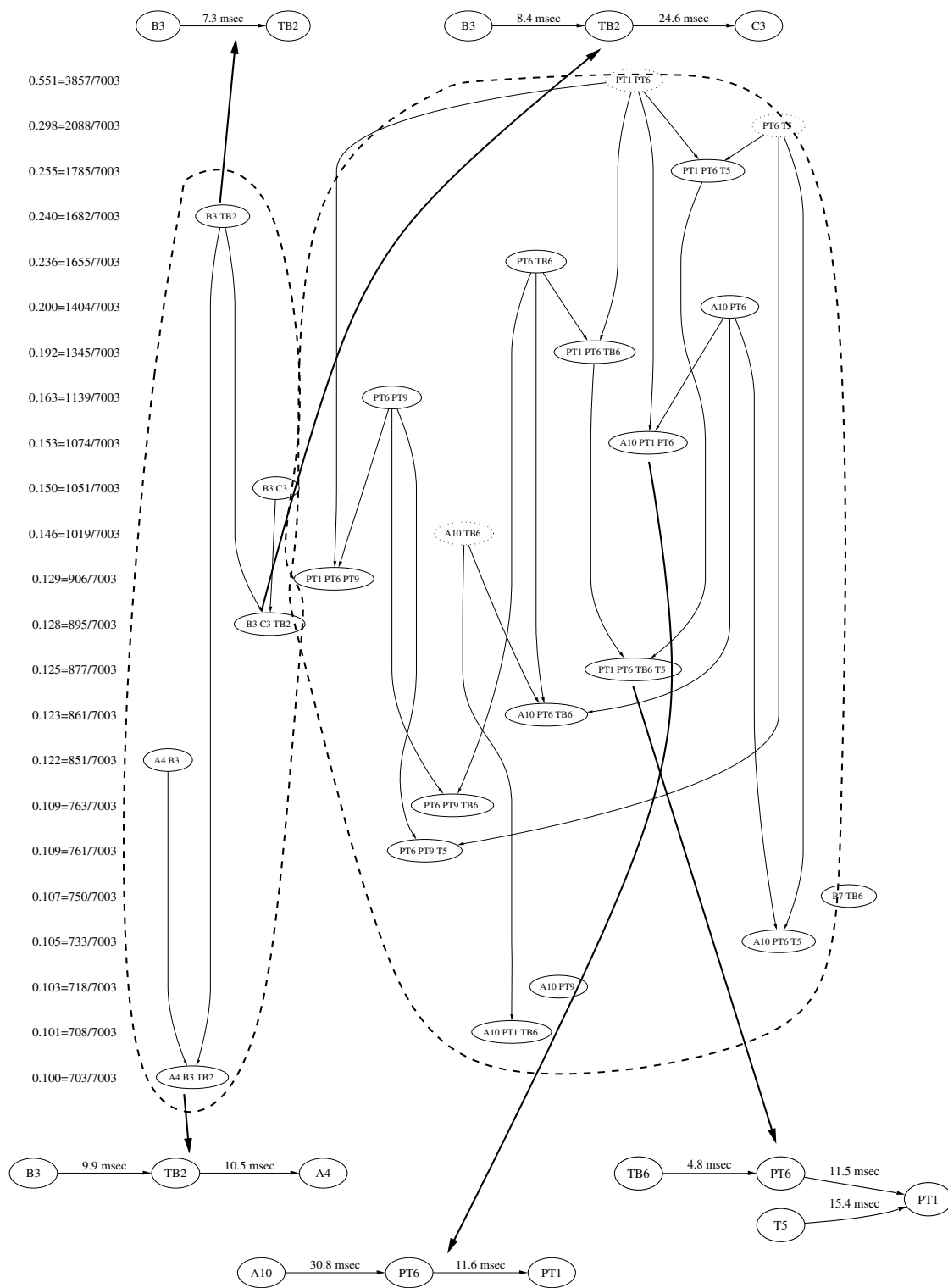


FIG. 4.9: Résultats de l'analyse des activations spatio-temporelles des AE chez P1. Les lignes pointillées isolent les deux modes d'activation identifiés. Une ellipse en trait plein indique que les activités épileptiformes apparaissent suivant une relation temporelle reproductible au sein de cet ensemble de voies. Les petits graphes situés au dessus et au dessous du graphe d'inclusion indiquent la chronologie d'activation de certains ensembles de voies.

plus simple. La source située dans l'hippocampe antérieur se couple statistiquement et séquentiellement avec des sources situées dans le cortex entorhinal, l'hippocampe postérieur, et l'amygdale.

Dans le compte rendu de SEEG, concernant l'activité intercritique du patient P1, on peut lire l'extrait suivant : « Sur le plan des activités intercritiques, il existe essentiellement des pointes sur les régions temporales antérieures et basales. Ces pointes se répartissent selon deux systèmes. Un premier système dans lequel les pointes sont localisées à l'hippocampe antérieur, à l'hippocampe postérieur, et au niveau des plot internes TB1, TB2, TB3 (cortex entorhinal). Un second système est formé de pointes localisées à A externe au pôle temporal, TB moyen et externe (sur l'électrode TB, il y a une inversion de polarité entre TB8 et TB7, correspondant probablement au sillon collatéral) et T moyen et externe. L'activité dans le pôle est particulièrement altérée avec des ondes lentes et des pointes abondantes rythmiques subcontinues qui se couplent parfois aux régions précitées ».

4.3.3.2 Le patient P2

858 EM sont formés sur de 60 min d'enregistrement analysé (ce nombre est minimal chez P2). Seules 5 des 17 voies sélectionnées participent conjointement, fréquemment, et significativement aux EM formés. Ces voies sont issues exclusivement de structures profondes. Il s'agit des voies A2, B3, C3, TP2, et TB3 provenant respectivement de l'amygdale, l'hippocampe antérieur, l'hippocampe postérieur, du pôle temporal interne, et du cortex entorhinal.

Le graphe d'inclusion (présenté dans la figure 4.10) ne contient qu'une seule branche indiquant qu'il n'existe qu'un mode d'activation global. Les chronologies d'activation sont toutes significativement ordonnées (ellipses en trait plein).

Les AE affectent conjointement l'hippocampe antérieur (B3) et l'amygdale (A2), dans 44.2 % des 858 EM. L'activation de l'hippo. ant. précède temporellement celle de l'amyg. de 16.2 msec. Ces AE se propagent, dans 24.5% des cas, au cortex entorhinal (TB3). Des activations isolées apparaissent entre les cort. enth. (TB3) et le pôle temporal interne (TP2) dans 21.4% des EM, ou entre l'hippocampe postérieur (C3) et le pôle temp. int. (TP2) dans 21.3% des cas. Ces cinq structures internes sont conjointement affectées dans 11.2% des 858 EM formés. La chronologie d'activation indique qu'il s'agit d'une séquence d'activation stricte. Les AE apparaissent précocement dans l'hippo. ant., puis dans l'amygdale (latence moyenne=16.1 msec), puis dans le cort. ent. (LM= 5.60 msec), puis dans le pôle temp. int. (LM=8.9 msec), et enfin dans l'hippo. post. (LM=5.4 msec).

Le résumé de l'analyse quantitative est le suivant : les sources d'AE s'activent principalement selon un mode. L'hippocampe antérieur est statistiquement et temporellement à l'origine de ce mode. Les AE impliquent également l'amygdale, puis le cortex entorhinal, puis le pôle temporal interne, puis vers l'hippocampe antérieur. Temporellement, une chronologie d'activation se dé-

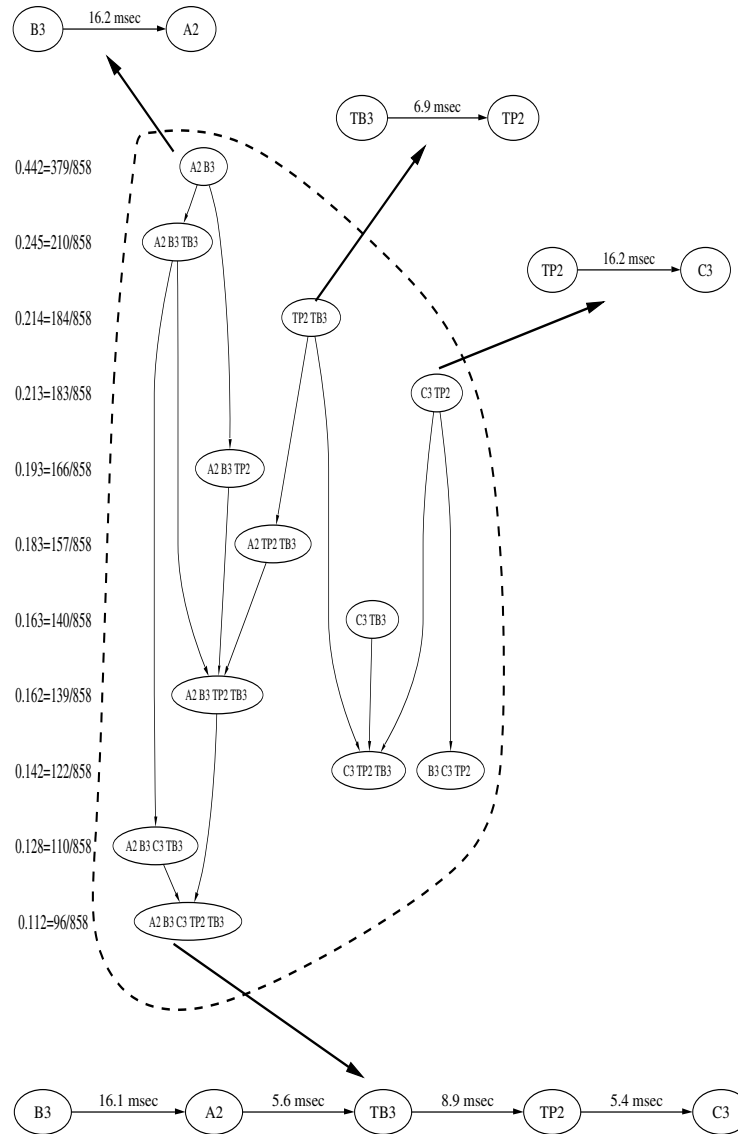


FIG. 4.10: Résultats de l'analyse des activations spatio-temporelles des AE chez P2. Le graphe d'inclusion fait apparaître un seul mode d'activation isolé (ligne pointillée). Les AE impliquent, suivant une relation temporelle d'ordre stricte, les 5 voies B3, A2, TB3, TP2, C3.

gage nettement.

Le résumé de l'analyse visuelle des tracés par les épileptologues est le suivant : « La zone irritative peut être résumée aux structures temporo-limbiques antérieures, à savoir d'une part le pôle temporal, la région temporale antérieure du gyrus temporal moyen, et d'autre part, les structures limbiques internes, à savoir l'hippocampe où prédominent les pointes, le cortex entorhinal et à un degré moindre, l'amygdale ».

Notons également que le fichier analysé provient du deuxième jour de SEEG et que les épileptologues ont observé une modification importante dans l'apparition des pointes au cours de la période de SEEG qui a duré 4 jours :

- le premier jour : « Il existe des pointes abondantes se distribuant soit dans B interne et C interne et se reflétant également dans A interne (structure amygdalo-hippocampique), pouvant être visible à un degré moindre dans TB interne (cortex entorhinal), soit avoir une expression plutôt néocorticale intéressant A externe, B externe et la région du pôle externe ainsi que de TB externe. Ces 2 systèmes peuvent se coupler et on peut avoir des pointes intéressant de façon simultanée ces deux régions. »

- le dernier jour : « l'activité intercritique se restreint aux structures temporales internes : amygdale, hippocampe, cortex entorhinal, et à un degré moindre le pôle, surtout dans sa face interne ».

4.3.3.3 Le patient P3

Le nombre d'EM formés est important (6359 EM). Seulement 7 des 23 voies sélectionnées participent conjointement, fréquemment, et significativement aux EM formés. Il s'agit de :

- 2 structures cérébrales internes : le pôle temporal interne (PT3) et l'hippocampe antérieur (B2).
- 2 structures cérébrales médianes : le pôle temporal médian (PT6) et le cortex temporo-basal moyen médian (TB11).
- 3 structures cérébrales externes : le pôle temporal externe (PT9), le cortex temporo-basal moyen externe (TB15), et le gyrus T2 antérieur externe (A11).

Le graphe d'inclusion présenté dans la figure 4.11 fait apparaître un mode unique d'activation (branche circonscrite par la ligne en tirets). Toutes les chronologies d'activation sont significativement ordonnées sauf l'activation entre le pôle temporal externe et le cortex temporo-basal moyen médian ({PT10, TB11}).

Les AE apparaissent le plus fréquemment (36.1%) entre le pôle temporal interne (PT3) et externe (PT6). Il pourrait s'agir de la même source d'AE, observée par ces deux capteurs. La SA correspondante indique que les AE sont plus précoces dans le pôle temp. int. (LM=8.3 msec). Ces AE impliquent aussi le cortex temporo-basal moyen externe (TB11) dans 21.8% des EM, puis le pôle temporal externe (PT10) dans 14.7% des cas. La chronologie d'activation est une séquence ordonnée allant du pôle temp. int. vers le pôle temp. med. (LM=15 msec), puis vers le pôle temp.

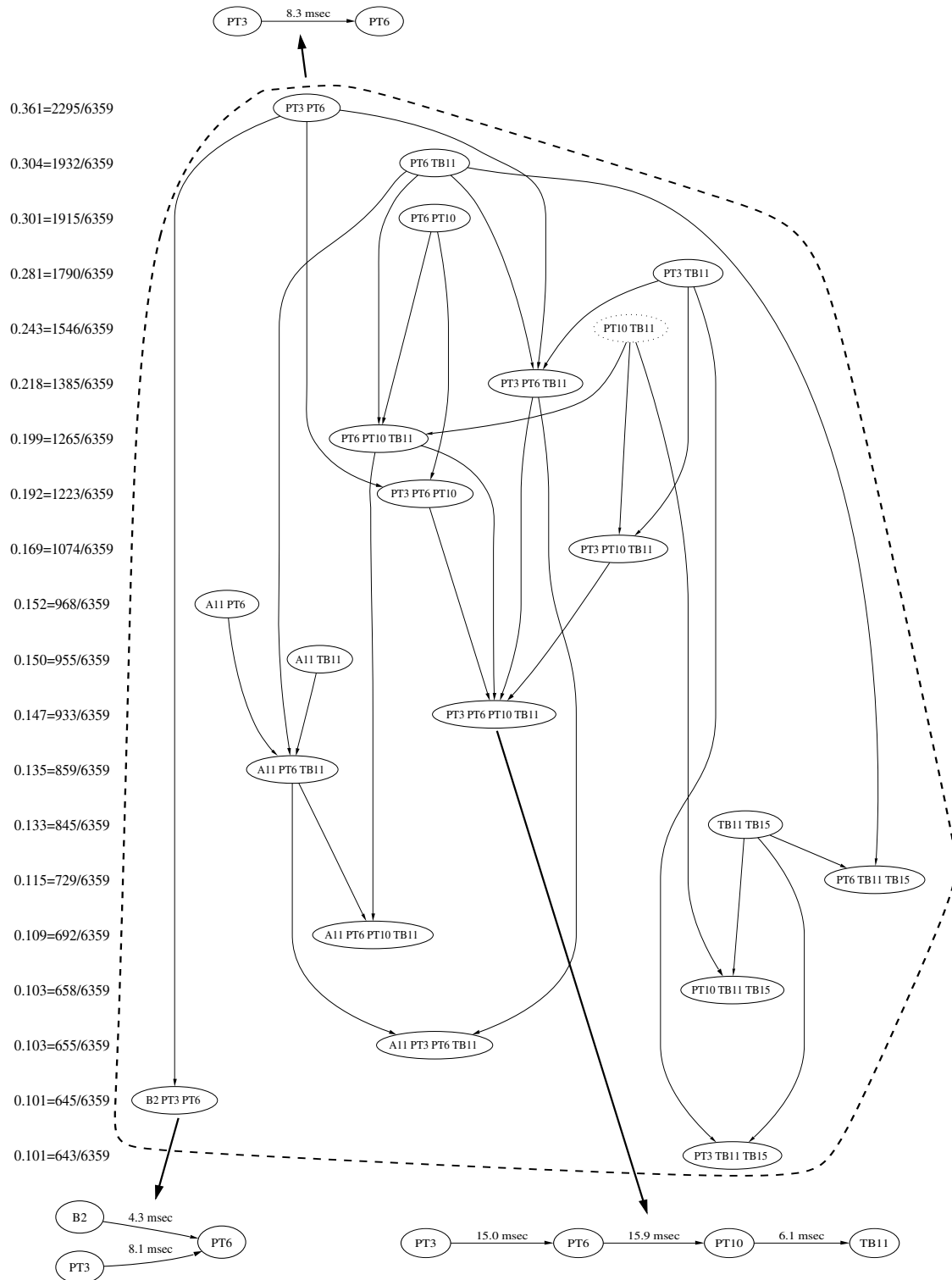


FIG. 4.11: Résultats de l'analyse des activations spatio-temporelles des AE chez P3.

ext. (LM=15.9 msec), et finalement vers le cortex temporo-basal moyen externe (LM=6.1 msec). Pour des fréquences d'occurrence comprises entre 0.135 et 0.101, les combinaisons d'activation au sein des 6 voies PT3, PT6, PT9, TB11, TB15, A11 sont nombreuses.

On peut noter que des AE observées dans l'hippocampe (B2) se synchronisent avec des AE observées conjointement dans le pôle temporal interne et externe (10.1% des 6359 EM formés). La chronologie d'activation est décrite par une séquence partiellement ordonnée. Les AE sont quasi synchrones dans l'hippo. ant. et dans le pôle temp. int. puis impliquent le pôle temporal médian avec des latences moyennes respectives de 4.3 msec et de 8.1 msec.

Le résumé de l'analyse quantitative est le suivant : les sources d'AE s'activent statistiquement suivant un mode. Les sources d'activités observées principalement dans le pôle interne et médian se couplent statistiquement et séquentiellement avec des sources situées dans la partie externe du pôle puis vers le cortex latéral. Le rôle du pôle temporal interne semble important. Par ailleurs, les AE détectées dans l'hippocampe antérieur se couplent de façon synchrone avec celles détectées dans le pôle.

Le résumé de l'analyse visuelle des épiléptologues est le suivant : « sur le plan de la zone irritative : celle-ci est assez étendue aux structures du lobe temporal antérieur, à savoir les structures temporales internes prédominant sur l'amygdale, l'hippocampe antérieur, et le cortex entorhinal mais implique aussi le néocortex temporal antérieur (A externe), le pôle temporal et la région temporo-basale externe. Ces activités sont souvent d'ailleurs prédominantes. »

Voici les commentaires concernant l'analyse de l'activité intercritique du premier et du second jour de la SEEG. Le premier jour : « L'activité intercritique prédomine soit dans les structures temporales internes (et particulièrement l'hippocampe antérieur et l'amygdale), soit sur les plots latéraux de T2 antérieur (A externe), soit dans la partie temporo-basale antérieur (TB latéral), et surtout dans le pôle temporal (surtout dans ses plots externes PT6, PT7, PT8, PT9) ». Le second jour : « L'activité intercritique reste dominante sur les plots externes de A, sur toute la région polaire et la région temporo-basale, en particulier latéral, il existe également des activités intercritiques dans l'amygdale et l'hippocampe antérieur. Les plots insulaires de l'électrode T sont également le siège d'activités intercritiques et d'activités lentes. On note au cours de cette journée, l'enregistrement de nombreuses décharges isolées sur l'hippocampe antérieur et qui resteront complètement asymptomatiques ».

Remarque : le fichier analysé provient du deuxième jour de SEEG.

4.3.3.4 Le patient P4

Le nombre d'EM formés est de 2341, ce qui représente une densité moyenne de 0.65 EM/sec. Rappelons que ce patient a 7 électrodes dans le lobe temporal gauche et une électrode controlatérale dans le lobe temp. droit (hippocampe antérieur). Un simple comptage des AE détectées dans l'hippocampe droit et gauche révèle qu'elles étaient plus nombreuses à droite.

Seules 9 des 23 voies sélectionnées participent conjointement, fréquemment, et significativement aux EM formés. Ces 9 voies sont issues exclusivement du lobe temporal gauche. Il s'agit de :

- 3 structures profondes : l'amygdale (Ap5), l'hippocampe antérieur (Bp1), et le cortex entorhinal (TBp1).
- 4 structures médianes : le pôle temporel médian (TPp6), le gyrus T2 antérieur médian (Ap9), le gyrus T2 moyen médian (Bp7), le cortex temporo-basal moyen médian (TBp8)
- 2 structures externes : le pôle temporel externe (TPp10), le gyrus T2 postérieur externe (Cp15).

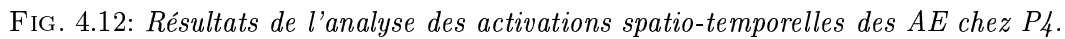
Il est à noter que les AE observées dans l'hippocampe droit et gauche ne sont pas fréquemment et significativement co-occurentes (activités asynchrones).

Le graphe d'inclusion présenté dans la figure 4.12 fait apparaître une branche principale (circonscrite par des tirets). On note aussi la présence, dans ce graphe, de 8 EA isolés qui indique que certaines activations sont indépendantes des autres. L'activation temporelle est majoritairement ordonnée (sauf pour 4 EA).

Les 3 EA les plus fréquents impliquent le pôle temporel médian (PTp6) et 3 autres structures médianes : le gyrus T2 moyen médian (Bp7) dans 25.5% des cas, le pôle temporel externe (TPp10) dans 25% des cas, et le cortex temporo-basal moyen médian (TBp8) dans 24.9% des cas. Pour ces trois couples de structures, l'analyse de la chronologie indique que les AE apparaissent toujours précocément dans le pôle temp. médian. Ces quatre structures se co-activent dans 12.3% des cas. Temporellement les AE apparaissent suivant une séquence partiellement ordonnée. Elles affectent d'abord le pôle temp. med. (TPp6) puis apparaissent simultanément dans le pôle temp. ext. (TPp10) et le cortex temporo-basal méd. (TBp8) avec des latences moyennes respectives de 13.8 msec et 11.9 msec. Les AE apparaissent ensuite dans le gyrus T2 moyen médian (Bp7).

On observe également des AE impliquant le pôle temporel médian et externe qui se synchronisent avec des AE de l'amygdale (AP5) dans 13.3% des cas puis avec des AE de l'hippocampe antérieur (Bp1) dans 10.6% des cas. La chronologie d'activation est une séquence strictement ordonnée. Les AE apparaissent d'abord dans le pôle temporel moyen. Elles diffusent ensuite vers le néocortex externe (PT10) avec une LM de 8.3 msec puis vers l'hippo. ant. (Bp1) avec une LM de 6.8 msec puis vers l'amygdale (Ap5) avec une LM de 4.1 msec.

Le résumé de l'analyse quantitative est le suivant : les EA extraits par la méthode reflètent principalement l'activation d'une source d'AE située près du pôle temporel médian. L'activation de cette source implique séquentiellement des sources situées dans la partie médiane du lobe temporal (TBp8 et Bp7) ou des sources situées dans deux structures du système limbique, l'hip-



pocampe antérieur (Bp1) et l'amygdale (Ap5).

Le résumé de l'analyse visuelle des experts est le suivant : « Une activité d'allure tout à fait physiologique est enregistrée au niveau des électrodes Tp, Gp, et Fp. On note une activité altérée au niveau des plots moyens et externes de l'électrode temporo-polaire (TPp) au cours du premier jour qui dérive une activité lente et associée à des pointes. L'essentiel des activités intercritiques à type de pointes et de polypointes est retrouvé dans les structures temporales antérieures à savoir l'amygdale, hippocampe antérieur, hippocampe postérieur, la région temporo-basale interne à savoir le cortex entorhinal et le pôle.

Les activités intercritiques sont souvent synchrones dans ces structures ou peuvent survenir de façon indépendante. [...]. De façon plus rare au cours de ce premier jour et ces phénomènes s'accroissent par la suite, il existe des pointes sur le néocortex temporal enregistrées au niveau de A externe (Ap9, Ap10, Ap11) souvent synchrones de pointes sur la région temporo-basale latérale (TBp7, TBp8, TBp9) ainsi que dans les plots externes du pôle. Ces pointes sont aussi visibles dans l'hippocampe antérieur. Sur l'électrode hippocampique contralatérale, on enregistre une activité anormale avec de nombreuses pointes amples et qui surviennent de façon asynchrone par rapport à l'hippocampe contralatéral ».

Remarque : le fichier analysé provient du premier jour de SEEG.

4.3.3.5 Le patient P5

Le nombre d'EM formés est de 2494. Seules 10 des 22 voies sélectionnées participent conjointement, fréquemment, et significativement aux EM formés. Ces voies enregistrent les signaux issus de structures profondes ou médianes :

- 6 structures internes : l'amygdale (A1), l'hippocampe antérieur (B2), l'hippocampe postérieur (C1), le cortex entorhinal (TB1), le gyrus parahippocampique (PH1), et le pôle temporal interne (TP1).
- 4 structures médianes : le cortex temporo-basal moyen médian (TB4), le cortex temporo-basal postérieur médian (PH4), le gyrus T2 antérieur médian (A9), et le gyrus T2 moyen médian (B7).

Le graphe d'inclusion présenté dans la figure 4.13 fait apparaître une branche principale (délimitée par la ligne en tirets) ainsi que 11 EA isolés qui indiquent la présence de certaines activations indépendantes des autres. Les activations temporelles sont majoritairement ordonnées (sauf pour 2 EA).

Les AE apparaissent fréquemment (43.3%) dans l'hippocampe antérieur (B2) et dans le gyrus parahippocampique (PH1). Les AE sont plus précoces dans l'hippo. ant. (LM=6 msec). Ces dernières se synchronisent dans 33.7% des cas, avec des AE observées dans le cortex temporo-basal postérieur médian (PH4), puis avec des AE observées dans le cortex entorhinal (TB1) dans 26.1% des cas. Ce mode d'activation, délimité par une ligne pointillée fermée dans la figure 4.13,

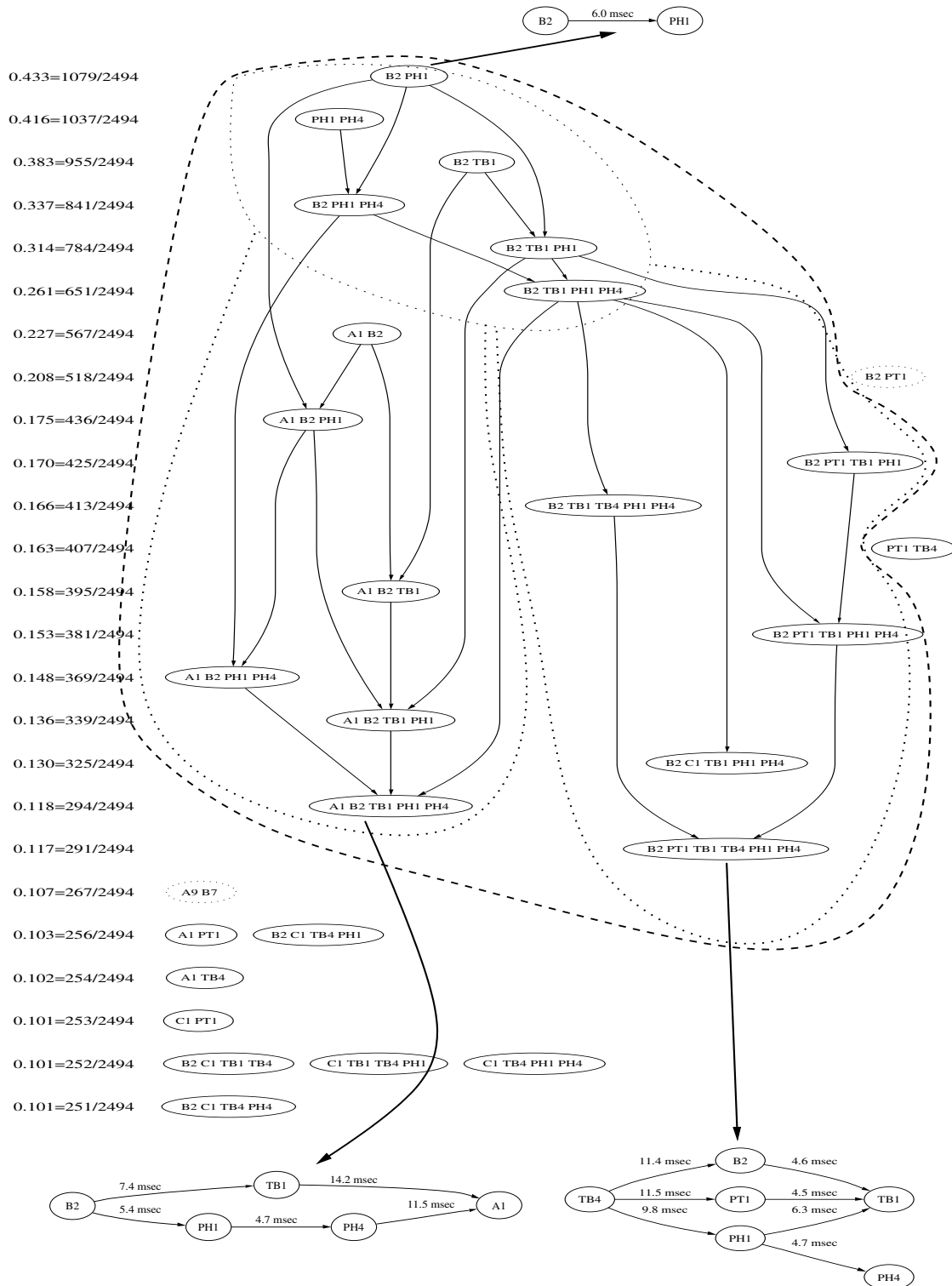


FIG. 4.13: Résultats de l'analyse des activations spatio-temporelles des AE chez P5.

se divise ensuite suivant deux scénarios (délimités par les lignes en pointillés).

Dans le scénario 1, les AE se propagent à l'amygdale (A1) dans 11.8% des cas. L'analyse de la chronologie indique que les AE apparaissent d'abord dans l'hippocampe antérieur (B2), puis impliquent le gyrus parahippocampique (PH1) avec une LM de 5.4 msec, puis le cortex temporo-basal postérieur médian (PH4) avec une latence de 4.7 msec, puis l'amygdale (A1) avec une LM de 11.5 msec. Les AE observées dans le cortex entorhinal (TB1) ne sont pas significativement en avance ou en retard sur les AE observées dans le gyrus parahippocampique (PH1) et dans le cortex temporo-basal postérieur médian (PH4). Les voies PH1 et PH4 reflètent probablement les mêmes activités.

Dans le scénario 2, les AE se propagent au pôle temporal interne (TP1) et au cortex temporo-basal moyen médian (TB4) dans 11.7% des EM. La chronologie est une séquence partiellement ordonnée. Les AE sont plus précoces dans le cortex temporo-basal moyen médian (TB4), elles apparaissent ensuite simultanément dans l'hippocampe antérieur (B2), le pôle temporal interne (PT1), et le gyrus parahippocampique (PH1) avec une LM aux alentours de 10 msec. Les AE se propagent ensuite simultanément au cortex entorhinal (TB1) et au cortex temporo-basal postérieur médian (PH4) avec des LM proches de 5 msec. Cette observation, déjà évoquée chez le patient P1, est très intéressante. Les AE générées au niveau de la partie médiane du cortex temporo-basal moyen (TB4) semblent précéder les activités épileptiformes observées dans l'hippocampe antérieur (B2) et gyrus parahippocampique (PH1). Le résumé de l'analyse quantitative est le suivant : l'activation des sources d'AE est conditionnée principalement par une association forte entre l'hippocampe antérieur (B2), le gyrus parahippocampique (PH1 et PH4) et à un degré moindre le cortex entorhinal (TB2). L'activation conjointe de ces trois structures peut également s'accompagner d'AE dans l'amygdale ou d'AE dans des structures médiales (TB4) et polaires (PT1). Paradoxalement, ces dernières semblent à l'origine de ce couplage.

L'analyse visuelle des tracés faite par l'épileptologue est la suivante. Le premier jour : « Il existe une activité intercritique très riche chez cette patiente que l'on peut résumer à des pointes et polypointes prédominant dans l'hippocampe antérieur et pouvant se propager aux structures temporales internes en particulier au cortex entorhinal, au gyrus para-hippocampique et au noyau amygdalien. On note également des rythmes rapides surchargeant des activités angulaires dans le noyau amygdalien. Certaines pointes sont beaucoup plus diffuses intéressant à la fois le néocortex et les structures temporales internes. Au niveau du néocortex, elle prédominent sur le pôle temporal, sur la région de TB externe, et sur la région de A externe. Il existe une activité très anormale du néocortex temporal antérieur en particulier aux niveaux du pôle temporal et de A externe. Cette activité est faite de bouffées d'ondes lentes subcontinues associées à des pointes et polypointes intéressant en particulier A7,..., A12 et au niveau du pôle, l'ensemble des plots de cette région. On retrouve une telle activité anormale également sur la région temporo-basale. Cette activité sur le néocortex étant antérieure tend à s'accroître quand la patiente somnole et

peut prendre l'aspect de bouffées rythmiques très abondantes, de périodicité régulière mais qui semble indépendante des autres activités qui peuvent diffuser sur B externe ».

Le deuxième jour : « L'activité intercritique reste toujours très abondante intéressant l'ensemble des structures temporales antérieures sur la face interne et le néocortex (A externe). »

La synthèse : « L'activité intercritique touche essentiellement les structures temporales antérieures mais intéresse à la fois le néocortex temporal antérieur et les structures temporales internes. Il est à noter qu'il existe un gradient antéro-postérieur de ces anomalies et que la partie plus postérieure en particulier explorée par T, C, PH, et P sont touchées par les anomalies intercritiques. »

4.3.3.6 Le patient P6

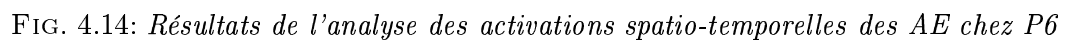
Le nombre d'EM formés est de 5394. Seules 9 des 14 voies sélectionnées participent conjointement, fréquemment, et significativement aux 5394 EM formés. Ces voies 9 sont issues de :

- 5 structures temporales internes : l'amygdale (A1), l'hippocampe antérieur (B2), le cortex entorhinal (TB2), l'hippocampe postérieur (C1), et le pôle temporal interne (TP2).
- 1 structure médiane : le cortex temporo-basal moyen médian (TB5).
- 3 structures externes : le gyrus T2 antérieur externe (A11), le cortex temporo-basal moyen externe (TB11), et le pôle temporal externe (TP9).

Le graphe d'inclusion présenté dans la figure 4.14 fait apparaître clairement 2 modes d'activation indépendants (délimités par les lignes en tirets). Les activations sont toutes ordonnées temporellement sauf celle de l'ensemble {B2, TB2}.

Le mode d'activation le plus fréquent implique exclusivement les cinq structures profondes et la structure médiane. Au sein de ce mode, les AE apparaissent fréquemment (50% des cas) et simultanément dans l'hippocampe antérieur (B2) et le cortex entorhinal (TB2). Les combinaisons d'activation au sein de ces 6 structures sont nombreuses (arborescence dense). Ces 6 structures apparaissent conjointement dans 10.6% des cas, et s'activent temporellement suivant une séquence partiellement ordonnée. Les AE apparaissent d'abord dans le cortex temporo-basal moyen médian (TB5). Elles impliquent ensuite le pôle temporal interne (LM=14.5 msec), puis simultanément l'hippo. ant. (B2) et le cortex entorhinal (TB2) avec une LM comprise entre 12.9 msec et 16.7 msec, pour finalement affecter simultanément après une quinzaine de millisecondes, l'amygdale (A1) et l'hippocampe antérieur (C1). Une nouvelle fois cette observation semble indiquer que les sources les plus actives (situées au niveau des capteurs TB2 et B2) ne sont pas systématiquement à l'origine des couplages avec des sources distantes.

Un second mode d'activation affecte des structures externes et des structures plus profondes. Des AE apparaissent conjointement (23.1% des EM) dans le pôle temporal externe (TP9) puis dans le gyrus T2 antérieur externe (A11) avec une LM de 14 msec. Ces AE peuvent apparaître



conjointement avec des AE générées dans des structures internes (pôle temp. int. ou hippo. ant.) ou dans des structures externes (gyrus T2 moyen externe).

Le résumé de l'analyse quantitative est le suivant : le graphe d'inclusion fait apparaître clairement 2 modes d'activation indépendants, l'un plutôt interne et l'autre plutôt externe. Le mode interne est le plus fréquent et affecte principalement l'hippocampe antérieur (B2) et le cortex entorhinal (TB2). Les combinaisons d'activation au sein de ce mode sont nombreuses. Le cortex temporo-basal moyen médian (TB5) semble être à l'origine du couplage de toutes ces sources internes.

L'analyse visuelle de l'épileptologue est la suivante. Le premier jour : « Sur le plan des activités intercritiques, on note une activité irritative très abondante dans l'hippocampe antérieur (B1, B2, B3), à un degré moindre synchrone dans l'amygdale (A1, A2, A3) dans la région du pôle interne (TP1, TP2, TP3) et la région temporo-basale interne (TB1, TB2, TB3, TB4). Les rapports entre ces différentes activités sont complexes ; dans certains cas, on note des pointes synchrones dans l'amygdale, l'hippocampe, et la région entorhinale. Certaines de ces pointes sont synchrones de pointes dans le pôle temporal. Il est toutefois à noter que l'activité abondante dans le pôle temporal survient de façon souvent indépendante par rapport aux autres pointes. La morphologie est également un peu différente prenant souvent la forme de pointes ondes, alors qu'ailleurs il s'agit souvent de polypointes et de polypointes ondes. Certaines pointes sont plus diffuses, intéressant à la fois la face interne et la face externe, en particulier sur A externe, sur C externe et sur les plots temporaux baso-externes. Il est à noter que sur ces activités intercritiques, se surajoutent des activités lentes notamment au niveau de A externe, du pôle de la face interne et de la région temporo-basale. Il est à noter aussi que certaines pointes bien visibles sur le néo-cortex temporal antérieur (A externe), sont synchrones avec des pointes dans le pôle temporal. Quand le patient dort au cours de la nuit, on observe essentiellement une activation des anomalies qui peuvent devenir sub-continues et qui deviennent plus abondantes sur la région temporale antérieure droite (A externe). »

Le second jour : « L'activité intercritique est moins abondante dans l'hippocampe et l'amygdale, par contre elle reste toujours très abondante dans le pôle temporal et de façon concomitante, très souvent au niveau de A externe. »

La synthèse finale : « Sur la zone irritative, elle est essentiellement localisée aux régions temporales internes, à savoir l'amygdale, l'hippocampe antérieur, et la région temporo-basale interne (cortex entorhinal). Il existe un deuxième système de pointes fait de la partie interne du pôle et du néocortex temporal antérieur au niveau de A externe ; ces deux systèmes fonctionnent de façon séparée et peuvent parfois se coupler ».

4.4 Résultats chez 2 patients souffrant d'une ELF

Cette section présente les résultats obtenus chez les patients P7 et P8, souffrant d'une épilepsie du lobe frontal. L'organisation de cette section est identique à la précédente pour les 6 patients souffrant d'une épilepsie temporale. Le paramétrage de la méthode est rapidement évoqué dans la première partie (section 4.4.1), la sélection des voies d'intérêt est présentée dans la seconde partie (section 4.4.2). Enfin, l'analyse de l'activation spatio-temporelle des AE est présentée dans la dernière partie (section 4.4.3). Aucun extrait du compte-rendu de SEEG n'est présenté pour le patient P8 (compte rendu indisponible).

4.4.1 Paramétrage de la méthode

Concernant le patient P8, le paramétrage est identique à celui utilisé pour les 6 patients souffrant d'une épilepsie temporale. Par contre, les paramètres de détection et de fusion des AE chez le patient P7 ont été empiriquement modifiés et adaptés en raison de la morphologie très particulière des AE observées. Il s'agit principalement d'AE de type bouffées de polypointes d'une durée de quelques centaines de millisecondes et de faible amplitude par rapport au signal EEG normal. Ces événements sont souvent désignés sous le terme de « bouffées d'activités rapides » (« bursts of fast activity »).

Les quatre paramètres de détection : le biais ν , le seuil de détection s , et le temps de gel G ont été adaptés à la morphologie des AE observées. Le biais et le seuil de détection sont des paramètres qui déterminent le rapport signal sur bruit des pointes devant être détectées. Le couple (ν, s) a été fixé à $(10\mu_0, 20\mu_0)$ dans le but de rendre plus sensible la méthode de détection à de faibles variations d'énergie sur les hautes fréquences. Le temps de gel est fixé à 200 msec.

De plus, l'analyse visuelle a révélé chez ce patient que les temps d'activation des EM sont plus élevés. Cette observation est primordiale pour fixer la largeur de la fenêtre D de formation de EM. Cette fenêtre doit être suffisamment courte pour ne pas risquer de fusionner des événements temporellement proches mais indépendants, et suffisamment longue pour ne pas risquer de dissocier des événements relativement distants mais dépendants. Ce paramètre a été fixé empiriquement à 250 msec. Le paramétrage utilisé pour P8 est consultable dans le tableau 4.4.

4.4.2 Sélection des voies d'intérêt

La sélection de voies est réalisée suivant la procédure décrite dans la section 4.2.2. Les statistiques correspondant aux nombres d'AE détectées sur chacune des voies d'enregistrement des 2 patients P7, P8 sont présentées respectivement dans les figures 4.15 et 4.16. La sélection des voies est brièvement discutée pour chacun des 6 patients. Deux ou trois voies sont sélectionnées par électrode même si elles ne comptent pas un nombre important d'AE détectées.

Liste des paramètres	nom du paramètre	valeur numérique
La détection des AE		
<i>La procédure de rehaussement des AE (décomposition en ondelettes)</i>		
la fréquence du signal d'enveloppe	f_0	10 Hz
le rapport entre la fréquence de la porteuse et de l'enveloppe	α	2
le nombre de filtres	n_f	3
les coefficients de pondération de la structure de rehaussement	(g_1, g_2, g_3)	(1/3, 1/3, 1/3)
les facteurs d'échelles	(a_1, a_2, a_3)	(1, 2/3, 1/2)
<i>La procédure de détection</i>		
l'horizon de calcul de la somme cumulée	h	100 msec
le biais de la somme cumulée	ν	10.mediane($\vartheta(t)$)
le seuil de détection	$s = \nu$	20.mediane($\vartheta(t)$)
le temps de gel	G	200 msec
La formation des EM (<i>Méthode à Fenêtre Glissante</i>)		
le nombre minimum d'AE co-occurentes	N_{min}	2
la largeur de la fenêtre de co-occurrence	D	250 msec
La recherche des EA (<i>Méthode REF/CS/CM</i>)		
la fréquence d'occurrence minimale	λ	0.1
la probabilité de confiance	β_1	99.5%
le seuil de maximalité	$1-\eta$	0.9
La recherche des SA au sein des EA extraits		
la probabilité de confiance du test de Kendall	β_2	99%
la probabilité de confiance des intervalles de confiance	β_3	99.5%

TAB. 4.4: Paramétrage de la méthode de détection et d'analyse de l'activation spatio-temporelle des AE chez le patient P7

Patient P7 :

L'histogramme (figure 4.15) fait apparaître, au niveau des électrodes Lp, Gp, Kp, et L, des maximums locaux assez marqués. Sur les électrodes Op, Fp, Ip, Ap, PTP, Tp, et O, la statistique de comptage révèle un nombre plus faible d'AE. Elle est également plus fluctuante avec parfois plusieurs maximums locaux (ex : électrode Ip). Les voies sélectionnées après comptage sont : Lp1, Lp9, Op6, Op13, Fp1, Fp4, Ip4, Ip8, Ip11, Ip14, Gp1, Gp14, Kp1, Kp7, Kp10, Ap1, Ap3, Ap11, PTP3, PTP6, Tp2, Tp8, L1, O7. Un second contrôle a permis d'exclure la signal issu de A3, ce capteur étant voisin de A1.

En résumé, les voies retenues chez le patient P7 sont : Lp1, Lp9, Op6, Op13, Fp1, Fp4, Ip4, Ip8, Ip11, Ip14, Gp1, Gp14, Kp1, Kp7, Kp10, Ap1, Ap11, PTP3, PTP6, Tp2, Tp8, L1, O7.

Patient P8 :

Les résultats du comptage des AE (figure 4.16) indiquent qu'une source d'AE très active est enregistrée par les capteurs TR6, TR7, TR8, TR9, TR10, TR11. Certaines AE sont également détectées sur les signaux enregistrés par les capteurs FO11, AC8, PC3 et PC8 mais dans une proportion inférieure. Les voies sélectionnées d'après l'histogramme sont : A1, A3, A7, TP5, FO1, FO5, FO8, FO11, AC2, AC6, AC8, PC3, PC8, SM5, PSM1, PSM6, PSM10, OP5, OP8, TR8, FP3, FP7, FP11. Les signaux ne reflétant pas plus de 100 AE détectées par heure ont été exclus.

En résumé, les voies retenues chez le patient P8 sont : A1, A7, TP5, FO1, FO11, AC2, AC8, PC3, PC8, SM5, PSM6, OP5, OP8, TR8, FP7.

Des extraits de signaux SEEG sont présentés dans l'annexe 3.

4.4.3 Analyse de l'activation spatio-temporelle des AE

Les résultats sont détaillés pour chacun des 2 patients. Chaque commentaire est accompagné d'une figure contenant trois informations : 1) le graphe d'inclusion des EA extraits, 2) la présence ou non d'une chronologie ordonnée d'activation au sein de chacun des EA extraits, 3) la chronologie d'activation de certains de ces EA ordonnés.

4.4.3.1 Le patient P7

1801 EM ont été formés. Seules 6 des 23 voies sélectionnées participent conjointement, fréquemment, et significativement aux 1801 EM formés. La localisation des capteurs correspondants est la suivante :

- 4 capteurs dans le lobe frontal gauche : Lp1, Kp1, Gp1 et Op6 correspondant à des structures frontales internes et médianes (voir tableau 4.2).
- 2 capteurs dans le lobe frontal droit : L1 (position symétrique par rapport à Lp1) est situé dans une structure profonde et O7 (position symétrique par rapport à Op6) localisé dans

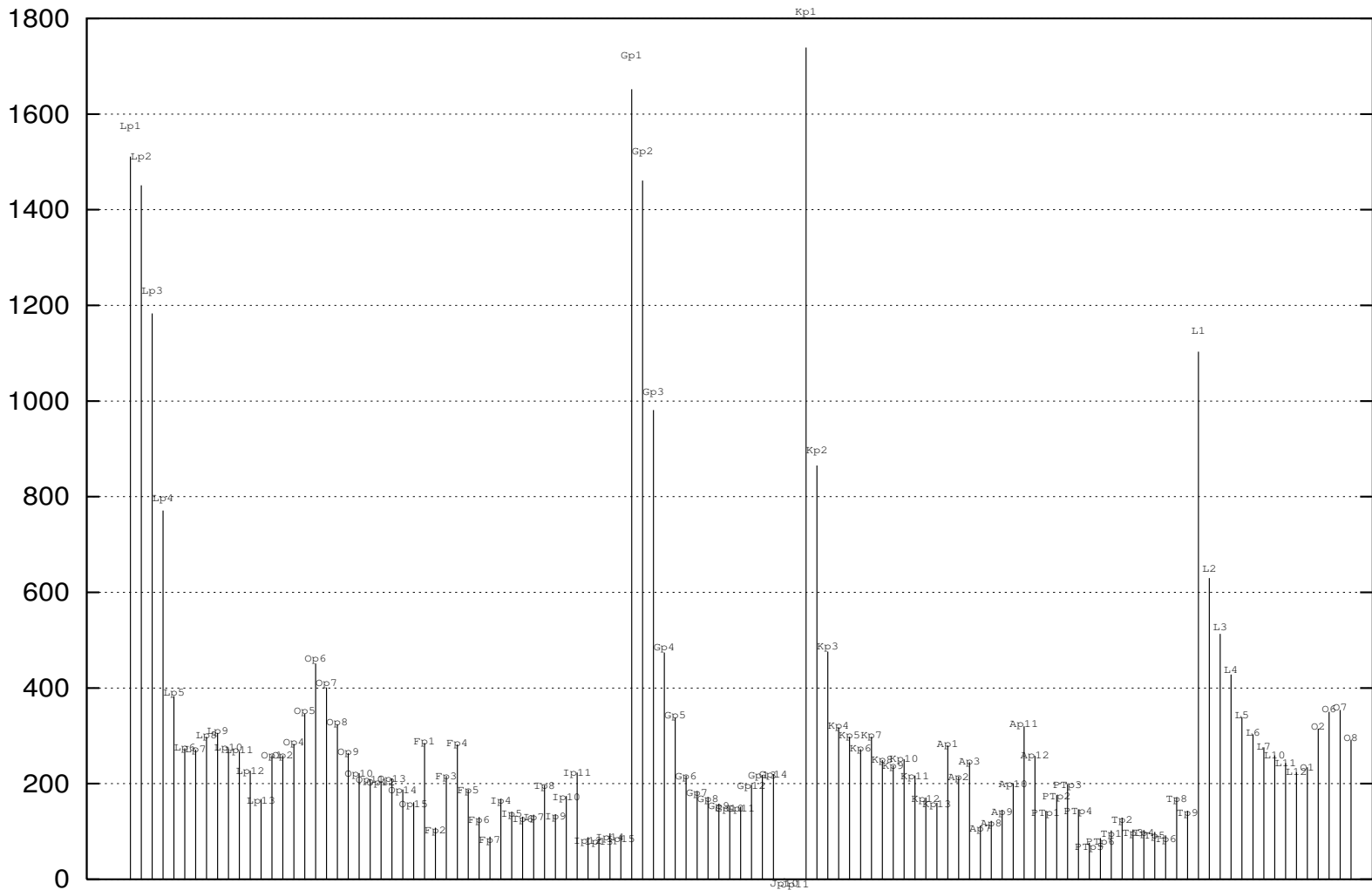
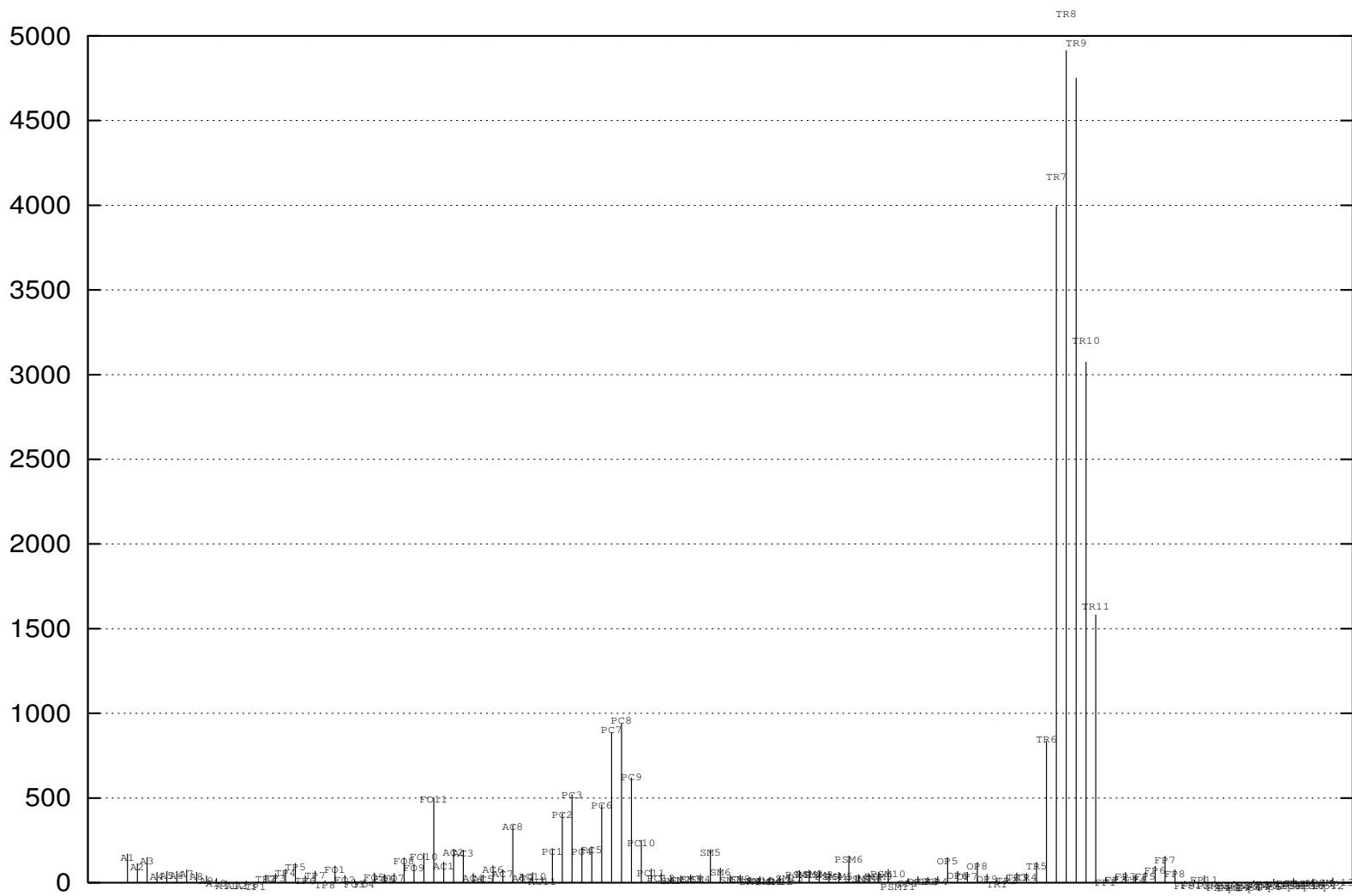


FIG. 4.15: Nombre d'activités d'épileptiformes détectées par voie chez P7



une structure médiane.

Deux informations importantes se dégagent de ce résultat : 1) certaines sources d'AE sont parfaitement symétriques (Lp1 et L1, Op6 et O7), 2) et les co-occurrences entre AE, détectées dans les lobes temporal et frontal, sont peu nombreuses.

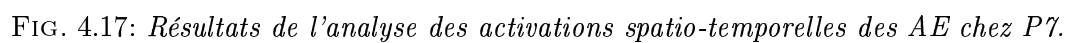
Le graphe d'inclusion présenté dans la figure 4.17 fait apparaître une branche principale (ligne en tirets) et un EA isolé. Les activations sont toutes ordonnées temporellement sauf l'activation de l'EA associant les deux capteurs médians des électrodes Op et O ($\{Op6, O7\}$).

Les AE détectées sur les plots Lp1 et Gp1 sont souvent co-occurentes (59% des cas) avec une implication précoce des AE de la voie Lp1 (LM = 11.7 msec). Ces AE se propagent dans un degré moindre (41.4%) aux AE de la voie Kp1. Dans 30.8% des 1801 EM formés, des AE apparaissent conjointement dans une voie (L1) provenant du lobe frontal droit. Les AE impliquent dans 11.3% la structure cérébrale gauche, enregistrée par Op6. La chronologie d'activation est une séquence strictement ordonnée. Les AE détectées dans Kp1 sont les plus précoces, elles devancent en moyenne de 9.7 msec les AE apparaissant dans la voie correspondant à Lp1. Les AE affectent ensuite les voies Gp1 (LM=9.4 msec) puis L1 (LM=4.1 msec) puis Op6 (LM=42.3 msec). A noter le faible temps de propagation du lobe frontal gauche vers le lobe frontal droit (23.2 msec) entre les activités enregistrées sur Kp1 (gauche) et celles enregistrées sur L1 (droite), cette latence étant bien inférieure au temps mesuré entre Kp1 et Op6 (65.5 msec) situés du même côté.

Les AE observées conjointement sur Lp1 et Kp1 se couplent également (dans 11.8% des cas) avec des AE observée sur la voie O7 (partie médiane du lobe frontal droit), puis avec des AE de la voie L1. Les temps de latence indiquent que l'activation temporelle de la voie O7 est très retardée (près de 50 msec après l'activation des voies Gp1 et L1).

Le résumé de l'analyse quantitative est le suivant : l'activation des sources d'AE chez ce patient est statistiquement conditionnée par un couple de sources d'AE localisées dans la partie interne du lobe frontal gauche (autour des capteurs Lp1 et de Gp1). Ces sources se couplent ensuite à des sources distantes suivant deux modes : le premier incluant des sources du lobe frontal gauche (Kp1 et Op6) et droit (L1), cette activation est curieusement initiée par la source vue par Kp1 ; le second incluant exclusivement des sources du lobe frontal droit (O7, L1), cette activation est initiée par les sources vues par Lp1 et Gp1.

L'examen de l'activité intercritique réalisé par le neurologue est le suivant : « L'observation de l'ensemble de l'enregistrement met clairement en évidence l'existence de relations temporelles sous la forme d'une activation périodique des régions du cortex frontal médiale enregistré par les électrodes Kp interne, Gp interne, Lp interne d'une part volontiers propagée vers le cortex plus latéral en particulier au niveau des plot externes de Gp, mais aussi de Ip, et d'autre part, du



noyau amygdalien (A1, A2, A3). L'ensemble de ces structures, frontale médiale et amygdalienne, sont le siège d'une activité qui s'organise en bouffées, dont le début et la fin coïncident la plupart du temps, la durée approximative de chaque bouffée étant tout à fait comparable d'une région à l'autre de ce système. Entre ces bouffées, la séparation est bien marquée par une activité très lente, qui se rapproche surtout à la face interne frontale d'un silence électrique. Il est difficile de faire état de relations temporelles à l'intérieur de ces bouffées entre les différentes structures. Par moment, on peut avoir l'impression que l'activité frontale précède l'activité amygdalienne, mais on peut aussi avoir à d'autres moments, l'impression du contraire. »

4.4.3.2 Le patient P8

1703 EM ont été formés. Seules 3 des 15 voies sélectionnées participent conjointement, fréquemment, et significativement aux 1703 EM formés. Ces voies sont associées à :

- 2 capteurs médians des électrodes AC8 et TR8.
- 1 capteur externe de l'électrode FO11.

Le graphe d'inclusion est constitué de deux EA dépendants (figure 4.18). Les AE observées dans les voies TR8 et AC8 se couplent fréquemment et séquentiellement dans 51.3% des cas et avec une LM de 17.8 msec. Ces AE se généralisent dans 19.6% des cas à la voie FO11. Cette dernière étant active tardivement.

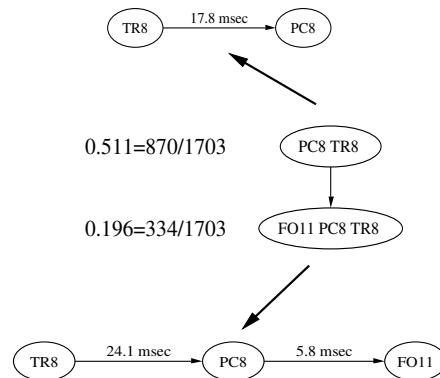


FIG. 4.18: Résultats de l'analyse des activations spatio-temporelles des AE chez P8.

4.5 Discussion des résultats

Les résultats ont été présentés en détail pour chacun des 8 patients considérés. Des extraits des compte-rendus cliniques concernant l'analyse des activités intercritiques complètent ces résultats, hormis le patient P8 pour lequel nous ne disposons pas de compte-rendu. Cette discussion repose sur la confrontation des résultats donnés par la méthode (résultats quantitatifs) aux ré-

sultats de l'analyse visuelle (résultats qualitatifs) afin : i) d'évaluer la pertinence des analyses produites et ii) de déterminer les bénéfices apportés, en routine clinique, d'une telle méthode.

La méthode propose, sous une forme graphique concise, un résumé de l'activation spatio-temporelle des sources d'activités épileptiformes à partir d'enregistrements SEEG de longue durée. Concernant la distribution spatiale, une analyse visuelle multi-niveaux du graphe d'inclusion fait apparaître deux types d'information :

- A un niveau global, les branches indépendantes du graphe correspondent à autant de modes d'activation, plutôt appelés « systèmes d'activation » par les épiléptologues. Chez tous les patients, l'analyse quantitative a déterminé des systèmes d'activation également identifiés par l'analyse qualitative. C'est en particulier le cas chez les patients P1 et P6 pour lesquels l'expert évoque deux systèmes par patient également identifiés par la méthode proposée.
- A un niveau local, ce graphe quantifie les co-occurrences statistiquement significatives d'AE enregistrées sur des capteurs explorant différentes structures. Cette quantification serait très fastidieuse à réaliser visuellement sur un grand nombre d'événements. Chez le patient P2 par exemple, les épiléptologues notent qualitativement : « il existe des pointes abondantes se distribuant soit dans B interne et C interne et se reflétant également dans A interne (structure amygdalo-hippocampique), pouvant être visible à un degré moindre dans TB interne (cortex entorhinal) ». Ces relations statistiques d'activation évoquées par l'expert sont confortées et précisées quantitativement avec l'analyse d'un enregistrement d'une heure qui a permis d'établir : « les AE affectent conjointement l'hippocampe antérieur (B3) et l'amygdale (A2), dans 44.2 % des 858 EM [...]. Ces AE se généralisent dans 24.5% des cas, au cortex entorhinal (TB3). Des activations isolées apparaissent entre les cort. enth. (TB3) et le pôle temporal interne (TP2) dans 21.4% des EM, ou entre l'hippocampe postérieur (C3) et le pôle temp. int. (TP2) dans 21.3% des cas. Ces cinq structures internes sont conjointement affectées par des AE dans 11.2% des cas ».

Concernant la distribution temporelle, la méthode offre un accès à la chronologie d'activation des AE. Cette information peut difficilement être extraite visuellement tant les retards entre activations sont brefs (quelques millisecondes), d'une structure à une autre. Ces chronologies d'activation ont d'ailleurs mis en évidence, chez plusieurs patients (P1, P3, P5, P6, P7), un résultat très intéressant. Lorsqu'un ensemble de sources d'activités très actif se couple à un autre ensemble de sources beaucoup moins actif, l'activation temporelle est parfois plus précoce dans ce dernier. Le concept de propagation temporelle des AE depuis des sites « pacemakers » vers des sites plutôt « suiveurs » n'est peut-être pas systématique.

Cependant, les comparaisons entre les résultats quantitatifs et qualitatifs font apparaître certaines discordances. Chez P2, P3, P4, P5, P7, la méthode met en évidence un seul système d'activation alors que l'analyse qualitative identifie bien ce système (souvent qualifié de plus

fréquent) mais également un second système non révélé dans le graphe d'inclusion. C'est notamment le cas chez P7, les experts ont clairement identifié un système impliquant majoritairement les structures mésiales du lobe frontal gauche (mode d'activation identifié par l'analyse quantitative), mais évoquent également un système inter-lobes (lobe frontal \leftrightarrow amygdale) qui n'est pas révélé par l'analyse quantitative. Deux explications sont possibles selon nous :

1. La première, d'ordre expérimental, concerne la variabilité des systèmes d'activation au cours de la semaine d'exploration SEEG. En effet, l'analyse visuelle des experts concerne les 4 ou 5 jours de SEEG alors que l'analyse quantitative concerne un fichier d'une heure choisi au cours d'une journée (à distance des crises et pendant l'état de veille). Or, dans de nombreux compte-rendus, les experts précisent que l'activité intercritique est modulée par l'état de veille du patient, la levée de l'anesthésie, le sevrage médicamenteux, la proximité temporelle des crises. Pour que les résultats puissent être comparés, il faudrait répéter l'analyse automatique sur de nombreux enregistrements SEEG intercritiques, pris à différents moments au cours de la semaine de SEEG.
2. La seconde concerne le principe même de recherche d'ensembles d'activation. La méthode met en évidence les ensembles de voies les plus fréquents (λ est fixé à 10% dans toute la partie résultat). Or, pour un seuil $N_{min}=2$, il est possible qu'un ensemble de grande taille jugé très important par l'expert ait une fréquence inférieure à 10% car les EM de petite taille (2, 3, ou 4) sont très nombreux. Pour éviter ce problème, il n'est pas possible de réduire le paramètre λ à 1% car le graphe d'inclusion deviendrait très grand et difficilement interprétable. La procédure que nous proposons, pour ne pas risquer de masquer ces grands ensembles, est de lancer une analyse de la distribution spatio-temporelle avec un paramètre N_{min} faible ($N_{min}=2$ par exemple) dans le but de déterminer les petits ensembles d'activation de plus de deux voies. Puis lancer une seconde fois l'analyse avec un paramètre N_{min} plus élevé ($N_{min}=6$ par exemple) dans le but de déterminer les grands ensembles d'activation de plus de 6 voies.

Concernant les épilepsies du lobe temporal, la méthode a permis d'identifier des systèmes anatomo-fonctionnels connus et décrits brièvement dans l'annexe 2 (système mésial, système latéral, système mésio-latéral, système latéro-mésial), tout en précisant des sous-systèmes particuliers.

1. *Un système mésial*, constitué des structures internes du lobe temporal (hippocampe antérieur et postérieur, amygdale, cortex entorhinal, gyrus para-hippocampique) est observé chez P1, P2, P5, P6. On observe chez tous ces patients, un rôle systématiquement précoce de l'hippocampe antérieur. Des liaisons statistiques d'activation élevées (avec ordonnancement temporel) sont observées avec l'amygdale (P2), le cortex entorhinal (P1, P6), et le gyrus parahippocampique (P5). L'hippocampe postérieur est très rarement impliqué (P1, P5) ou alors tardivement (P2, P6).
2. *Un système latéral*, constitué des structures néocorticales antérieures du lobe temporal

(explorées par les capteurs externes de PT, A, B, TB), est observé chez P1, P2, P4, P6. Les structures néocorticales latérales postérieures (C et PH externe) n'appartiennent pas à ce système. Ce système inclut parfois le pôle temporal médian (P1, P3, P4, P6) et interne (P1, P3, P6). Le pôle temporal exerce un rôle important et parfois précoce dans ce système chez P3 et P4.

3. *Un système polaire-mésial*, observé chez P4 (du pôle externe vers l'hippocampe antérieur).
4. *Un système mésio-polaire*, observé chez P2 (de hippocampe antérieur vers le pôle temporal interne).
5. *Un système baso-mésial*, impliquant précocement les structures temporo-basales médianes (TB et PH médian) puis se généralisant aux structures mésiales. Ce système est observé chez P5 et P6.

En conclusion, les résultats obtenus chez les huit patients considérés sont encourageants. Ils montrent que des ensembles fréquents peuvent être formés à partir des activités épileptiformes générées par les structures cérébrales impliquées. De plus, au sein de ces ensembles, il est possible de dégager un ordonnancement temporel d'apparition des activités épileptiformes. Ces résultats militent en faveur d'une organisation spatiale et temporelle des événements paroxystiques inter-critiques.

Conclusion générale

L'épilepsie résulte d'un dysfonctionnement cérébral caractérisé par la répétition de crises. Durant, les périodes intercritiques (entre les crises), il est fréquent d'observer, dans les signaux EEG des patients épileptiques, des événements transitoires, appelés « événements paroxystiques intercritiques » (EPIC), de support temporel court (quelques dizaines de millisecondes) et de fréquence souvent élevée (supérieure à 100 événements par heure).

L'analyse visuelle des EPIC dans des enregistrements EEG de longue durée est longue et fastidieuse. Tout d'abord, leurs distributions spatio-temporelles peuvent varier au cours du temps suivant l'état du patient (périodes de veille et de sommeil) ou de la distance temporelle les séparant des crises. De plus, les temps de latence entre les activités épileptiformes d'un même EPIC, particulièrement précieux pour l'étude de leur propagation, sont difficiles à déterminer visuellement tant les retards sont courts.

Dans ce travail, une méthode d'analyse descriptive et quantitative de la distribution spatiale et temporelle des EPIC a été proposée puis appliquée à des signaux EEG intracérébraux vectoriels de longue durée, enregistrés lors de l'investigation pré-chirurgicale par la technique de stéréoelectroencéphalographie (SEEG). Chaque EPIC a été considéré comme un événement multivoies formé d'événements monovoie (activités épileptiformes observées sur un sous-ensemble de signaux scalaires). L'approche proposée est d'exploiter la co-occurrence des événements monovoie et la récurrence des événements multivoies, pour caractériser statistiquement la distribution spatio-temporelle des EPIC.

Du point de vue méthodologique, cette approche est constituée de quatre étapes. Les deux premières sont relatives à la détection des événements monovoie et à la formation des événements multivoies. Les deux suivantes sont relatives à l'analyse des distributions spatio-temporelles événements vectoriels formés :

1. La première étape détecte, voie par voie, les instants d'occurrence des activités épileptiformes en exploitant le fait que celles-ci sont caractérisées par une phase initiale pointue (appelée pointe ou polypointes) et souvent de forte amplitude par rapport à l'EEG de fond. Cette étape s'accompagne inévitablement d'erreurs de mesure (fausses-alarmes, non-

détections, et variabilité temporelle de détection) qui ont été estimées lors d'une simulation réaliste. La méthode de détection proposée offre, sur simulation, des performances acceptables. En effet, l'étude a révélé qu'il est possible de paramétrer le détecteur pour que la probabilité de non-détection et le taux de fausses-alarmes soient chacun compris entre 0.0 et 0.2. Un certain nombre d'améliorations ont été proposées en discussion du chapitre 2 dans le but notamment d'identifier automatiquement ce paramétrage.

2. La seconde étape recherche et forme des événements multivoies à partir des instants de détection des événements monovoie co-occurents. Pour cela, une méthode (fenêtre glissante) a été proposée et comparée à une méthode décrite dans la littérature (ouverture de fenêtre). Ces méthodes exploitent l'hypothèse que, sur l'ensemble des voies analysées, la distribution des fausses-alarmes (aléatoire) est indépendante de celle des activités épileptiformes. Les performances ont été évaluées à l'aide d'un modèle probabiliste d'activation dont le but est de simuler les événements multivoies. Les deux sources d'erreur, fausses-alarmes et non-détections, sont également paramétrées dans ce modèle, les valeurs étant choisies d'après les courbes établies lors de l'étape 1, en se plaçant dans le cas le plus défavorable (taux de fausses-alarmes voisin de 0.2 FA/sec). Les résultats sur simulations ont montré que la méthode proposée, bien que plus sensible au choix des paramètres, offre une meilleure reconstruction des événements multivoies simulés en présence de fausses-alarmes. Il a été mis en évidence que les performances sont maximales lorsque le support temporel des EPIC, appelé d , et le support temporel séparant deux EPIC consécutifs, appelé Δt , sont tels que $d < \Delta t/2$ (voir discussion du chapitre 2), le facteur 2 étant lié à l'effet convolution de la méthode.
3. La troisième étape détermine à partir des événements multivoies formés, les sous-ensembles de voies conjointement (notion de co-occurrence), fréquemment (notion de récurrence), et significativement (au sens statistique) impliqués lors des EPIC. Ces sous-ensembles sont appelés « ensembles d'activation ». Une méthode a été proposée et comparée à une méthode décrite dans la littérature. Ces deux méthodes sont conceptuellement proches et ne se distinguent que par le contrôle de la significativité des sous-ensembles extraits. Leurs performances respectives ont été évaluées à l'aide des scénarios probabilistes introduits lors de l'étape 2. En présence de fausses-alarmes, les résultats ont montré que la méthode proposée élimine avantageusement les ensembles de voies regroupant des activités épileptiformes et des fausses-alarmes. Une représentation des résultats a également été proposée sous la forme d'un graphe acyclique orienté qui répertorie les ensembles d'activation extraits suivant leur fréquence d'occurrence et leurs relations d'inclusion.
4. La quatrième étape examine l'existence d'une chronologie d'activation reproductible au sein de chacun des ensembles d'activation extraits. Cette étape est réalisée tout d'abord à l'aide d'un test non paramétrique qui évalue, sur toutes les réalisations de l'ensemble d'activation considéré l'existence d'un ordonnancement reproductible des instants d'activation. Ensuite, si un ordonnancement existe, un test paramétrique évalue deux à deux les latences entre toutes les paires de voies qui constituent cet ensemble d'activation. Cette

analyse conduit alors à un ordre (ou ordre strict) d'activation, celui-ci pouvant être total ou partiel. Les séquences d'activation sont représentées graphiquement en indiquant la séquence d'activation et les latences moyennes entre voies.

Dans ce document, une description détaillée des algorithmes et des simulations est donnée. Les résultats obtenus en simulant des ensembles d'activation et des fausses-alarmes ont révélé que les étapes 2 et 3 atténuent l'influence des fausses-alarmes sur les ensembles d'activation simulés. En revanche, la méthode ne peut rien contre l'effet des non-détections particulièrement préjudiciables à la reconstruction des EA simulés. Ce résultat milite plutôt en faveur d'un paramétrage du détecteur minimisant la probabilité de non-détections, même si le compromis conduit à un taux de fausses-alarmes plus élevé.

Du point de vue des résultats cliniques, la méthode a été appliquée à 8 enregistrements EEG intracérébraux de longue durée, enregistrés chez 8 sujets épileptiques : 6 patients souffrant d'une épilepsie du lobe temporal (P1,...,P6) et 2 souffrant d'une épilepsie du lobe frontal (P7, P8). Les EPIC sont caractérisés chez 7 des 8 patients, par des activités épileptiformes de type pointe ou polypointes de forte amplitude par rapport à l'activité de fond. Chez le patient P7, les EPIC sont formés de bouffées de pointes de plus faible amplitude par rapport à l'activité de fond. Les paramètres de détection et d'analyse ont été adaptés à chacun de ces deux types d'activités épileptiformes. Les résultats de l'analyse des distributions spatio-temporelles des EPIC chez ces 8 patients ont permis d'extraire des ensembles d'activation qui traduisent une grande reproductibilité des mécanismes à l'origine des EPIC. Ces résultats sont aussi en accord avec les résultats visuels obtenus par nos collègues épileptologues et reportés, pour chaque patient, dans un compte-rendu établi après chaque exploration SEEG. La plupart des ensembles d'activation identifiés et quantifiés par la méthode ont également été observés par l'expert. Les discordances décelées chez 5 des 8 patients ont souvent pour origine un second système moins fréquent et donc non identifié par la méthode. Cette différence est expliquée dans la discussion du chapitre 4, et deux propositions, d'ordre expérimental et méthodologique, sont proposées afin de comprendre et de limiter ces biais.

Du point de vue des perspectives, depuis les premières SEEG menées en France par J. Bancaud et J. Talairach, il a été établi que les structures cérébrales à l'origine des décharges paroxystiques critiques et intercritiques ne sont pas forcément les mêmes. Bien que ces deux types d'événements soient des marqueurs de l'épilepsie du patient, leur relation n'est pas encore bien établie à ce jour. La méthode proposée doit permettre de mieux comprendre l'organisation des EPIC. Utilisée conjointement avec les méthodes d'analyse des crises [90], elle pourrait d'abord permettre de progresser dans notre compréhension des relations qu'il existe entre les EPIC et les crises d'épilepsie puis ensuite de contribuer à la définition du geste chirurgical visant à supprimer les crises.

Les avancées ne seront réalisées, dans ce domaine, que par une mise en correspondance objective des processus critiques et intercritiques. Les données fournies par la SEEG sont particulièrement bien adaptées à ce problème dans la mesure où elles sont constituées des signaux intercritiques et critiques enregistrés directement dans les mêmes structures cérébrales. La difficulté principale réside dans la mise en correspondance de phénomènes électrophysiologiques hétérogènes.

Par ailleurs, des progrès sont accomplis dans les techniques de localisation des sources d'activité à l'origine des EPIC, à partir des signaux EEG de surface. Ce travail pourrait donc également contribuer à évaluer les résultats obtenus avec de telles méthodes, l'espoir à plus long terme étant d'opérer certains patients à partir des seules données non invasives et donc de réserver les explorations SEEG aux épilepsies plus « compliquées ».

Annexe 1

Cette annexe est une synthèse de deux articles de Pierre Gloor : [14, 15]. Dans l'introduction de l'article de 1985, l'auteur rappelle les difficultés inhérentes à l'analyse des signaux EEG : « *In the daily practice of reading EEGs, [...], superficial conclusions are frequently drawn from EEG records, based on the erroneous notion that the electrode or the pair of electrodes at which the largest potential is recorded is closest to the area of brain containing the generator of that potential* ».

P. Gloor propose un cadre conceptuel permettant d'expliquer l'origine d'un signal EEG sans faire appel à des aspects mathématiques complexes. Cette approche introduite par [91], repose sur le théorème de l'angle solide et la théorie de la conduction volumique. L'objectif de cette annexe est d'introduire la notion d'angle solide et de présenter suivant des exemples, la différence entre un signal EEG de surface et un signal EEG de profondeur. Les figures ont été reproduites manuellement d'après [15].

Pour un neurone :

Un neurone pyramidal excité (ou inhibé) peut être modélisé par un dipôle. Ce dipôle produit un champ ouvert en 3 dimensions dans son voisinage spatial (voir figure 19-a). Le théorème de l'angle solide postule que si ce dipôle est situé dans un milieu conducteur homogène alors le potentiel P d'un point situé à distance du dipôle est proportionnel à l'angle solide Ω correspondant à la section du neurone (délimitant les parties excitées et non excitées) vue du point P (voir figure 19-b).

$$P = \frac{\pm e}{4\pi} \Omega$$

La figure 19-c est une représentation schématique dans un plan, de la situation décrite en 3 dimensions dans la figure 19-b. La ligne horizontale correspond à la transition entre la partie excitée et la partie non excitée du neurone. L'angle plan appelé $\Delta\Omega$ est l'équivalent en deux dimensions de l'angle solide $\Delta\Omega$.

Pour une population de neurones pyramidaux :

La figure 19-d présente un ensemble de neurones pyramidaux du cortex, excités de façon

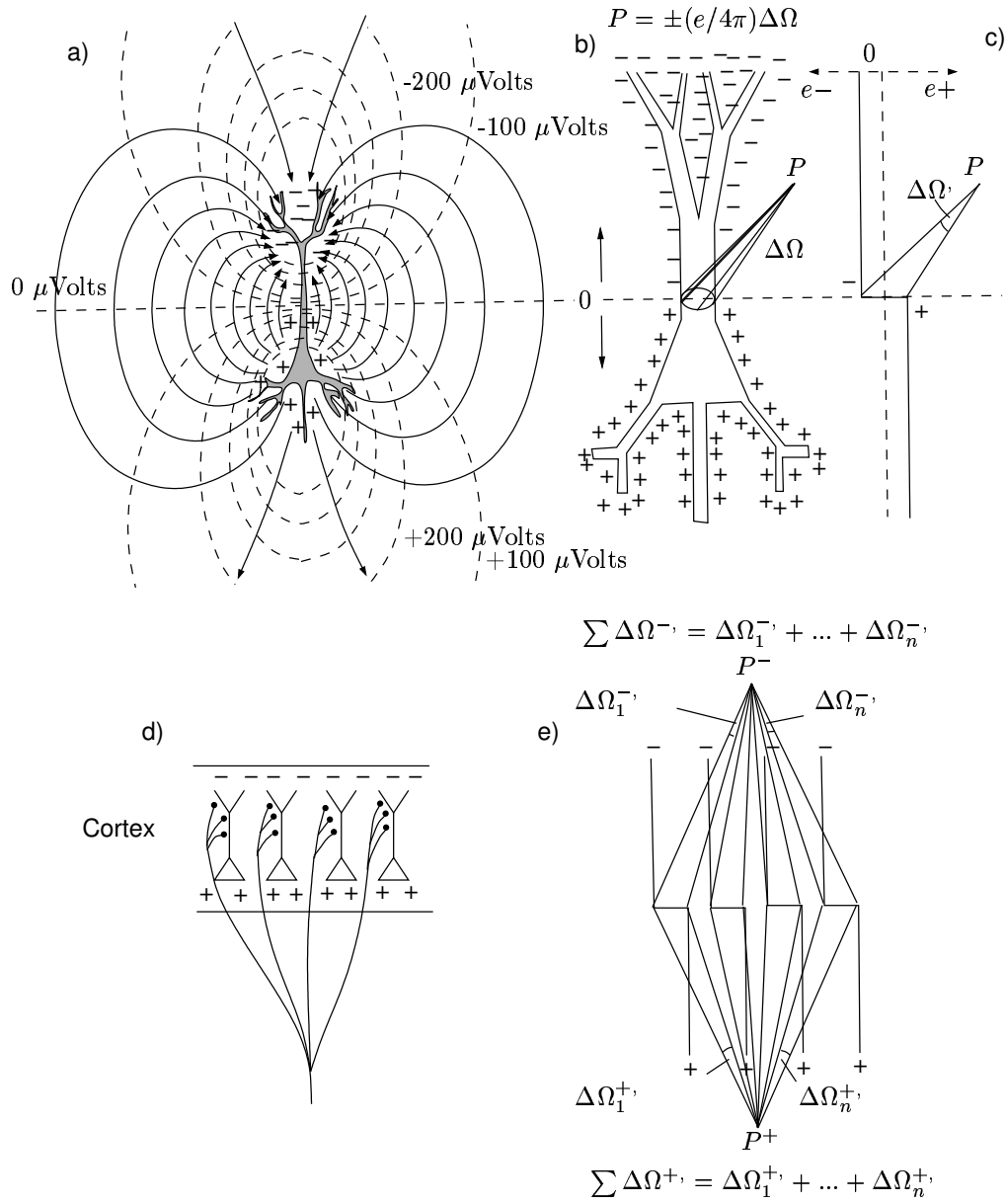


FIG. 19: *Génèse de l'EEG expliquée par la théorie de l'angle solide.*

synchrone par un ensemble de synapses issues d'une même fibre afférente. Ces neurones forment une source ou un générateur d'activité. L'angle solide résultant correspond à la somme des angles solides individuels de chacun des dipôles (figure 19-e). Le potentiel électrique observé par un capteur dépend de la taille de l'angle solide que forme la section d'une source d'activité par rapport au capteur.

Les signaux EEG de surface

Le signal EEG acquis par un capteur correspond à l'évolution au cours du temps du potentiel électrique (par rapport à une référence) observé du capteur considéré. Les signaux EEG de surface sont produits par des sources situées dans le cortex (champs ouverts). Un signal EEG est une suite de valeurs correspondant à l'évolution temporelle du potentiel électrique observé du capteur considéré. Le cortex n'est pas distribué uniformément en couches successives sous le scalp mais au sein de gyrus et de sulcus. Un gyrus est une concavité dont les parois sont formées de cortex. La double paroi séparant deux gyrus est un sulcus. Ces convexités et concavités ont une influence importante sur les signaux EEG (surface autant que profondeur). La figure 20-a, 20-b, 20-c, 20-d présentent respectivement pour quatre distributions de sources (1 : le sommet d'un gyrus, 2 : l'intégralité d'un gyrus, 3 : une paroi d'un sulcus, 4 : les deux parois d'un sulcus), les potentiels électriques P_1 , P_2 , et P_3 observés en trois points de la surface du scalp. Les potentiels électriques seront représentés par des courbes en cloches ou des portions de courbes triangulaires positives ou négatives. Par convention, les potentiels négatifs sont notés vers le haut et réciproquement.

1. Pour une source située au sommet d'un gyrus (figure 20-a), l'amplitude du signal EEG est maximale pour un capteur situé au-dessus de la source. Cette amplitude diminue rapidement en dehors de cette position.
2. Une source étendue à l'ensemble du gyrus crée également un signal EEG de forte amplitude pour un capteur situé au-dessus de la source. Toutefois cette amplitude décroît progressivement au voisinage de ce point (figure 20-b). Ceci provient de la convexité de la source qui entraîne une plus faible diminution des potentiels P_1 et P_3 . Les angles solides correspondant aux charges négatives et positives sont respectivement représentés par des traits pleins et des traits pointillés.
3. Lorsque qu'une source est située dans la paroi d'un sulcus (figure 20-c), le potentiel change de signe lorsque le point d'acquisition passe au-dessus de la source. Pour un système d'acquisition multicapteur, cette configuration engendre une inversion de polarité entre les signaux EEG observés par des capteurs voisins distribués de part et d'autre de la source.

4. Dans le cas d'une source distribuée dans tout un sulcus (figure 20-d), il est possible qu'à une distance proche de la source (position de P_1), aucun signal EEG ne soit observé (capteur perpendiculaire à deux sources parallèles et symétriques). Par ailleurs, pour une position du capteur exactement au-dessus de la source (point situé entre la position P_2 et la position P_3), le signal EEG est nul.

L'analyse visuelle d'un signal EEG multivoies de surface repose sur l'identification de particularités morphologiques intervoies. Certaines de ces particularités ont été évoquées au travers des quatre exemples ci-dessus : un signal transitoire de forte amplitude observé d'un seul capteur orienté vers une source distribuée au sommet d'un gyrus, des signaux transitoires de fortes amplitudes observés sur plusieurs capteurs voisins orientés vers une source impliquant tout un gyrus, des signaux transitoires issus de capteurs voisins reflétant des inversions de polarités militent en faveur d'une source située dans un sulcus.

Ces quatre exemples offrent un aperçu des nombreuses difficultés associées à l'analyse des signaux EEG de surface. Dans la pratique, la distribution des sources n'est pas aussi schématique et les sources sont souvent multiples. Ces dernières pouvant s'activer de manière indépendante ou synchrone. Par ailleurs, l'EEG de surface ne permet pas de localiser des sources profondes impliquées dans la genèse de certaines classes d'épilepsie (ex : épilepsies de la face interne du lobe temporal). Des enregistrements intracérébraux sont alors requis.

Les signaux EEG de profondeur

Dans un signal EEG de surface, la source est localisée à une distance d'au moins 10 à 20 mm. Pour un signal EEG de profondeur, le capteur peut-être en contact avec la source. La valeur de l'angle solide devient alors élevée (voir figure 21). Cette valeur peut-être supérieure à 180 degrés si la source est située dans une portion de néocortex concave, telle que la partie extrême d'un sulcus ou le sommet d'un gyrus (voir figure 22-a).

Les figures 22-a, 22-b, 22-c présentent pour des coupes frontales du lobe temporal, les potentiels électriques observés (sur des capteurs intracérébraux et de surface) pour trois distributions de sources : une source dans le cortex latéral (a), une source dans le cortex basal interne (b), une source dans une structure interne (c). Les électrodes utilisées sont constituées de 10 capteurs espacés de 5 mm. Ces électrodes sont implantées perpendiculairement à la partie latérale du crâne. Les lettres C3 et T3 utilisées pour désigner les deux capteurs de surface, appartiennent au système international de placement des électrodes appelé « système 10/20 ».

1. *Une source dans le cortex latéral* : La source de type champ ouvert est située dans le gyrus

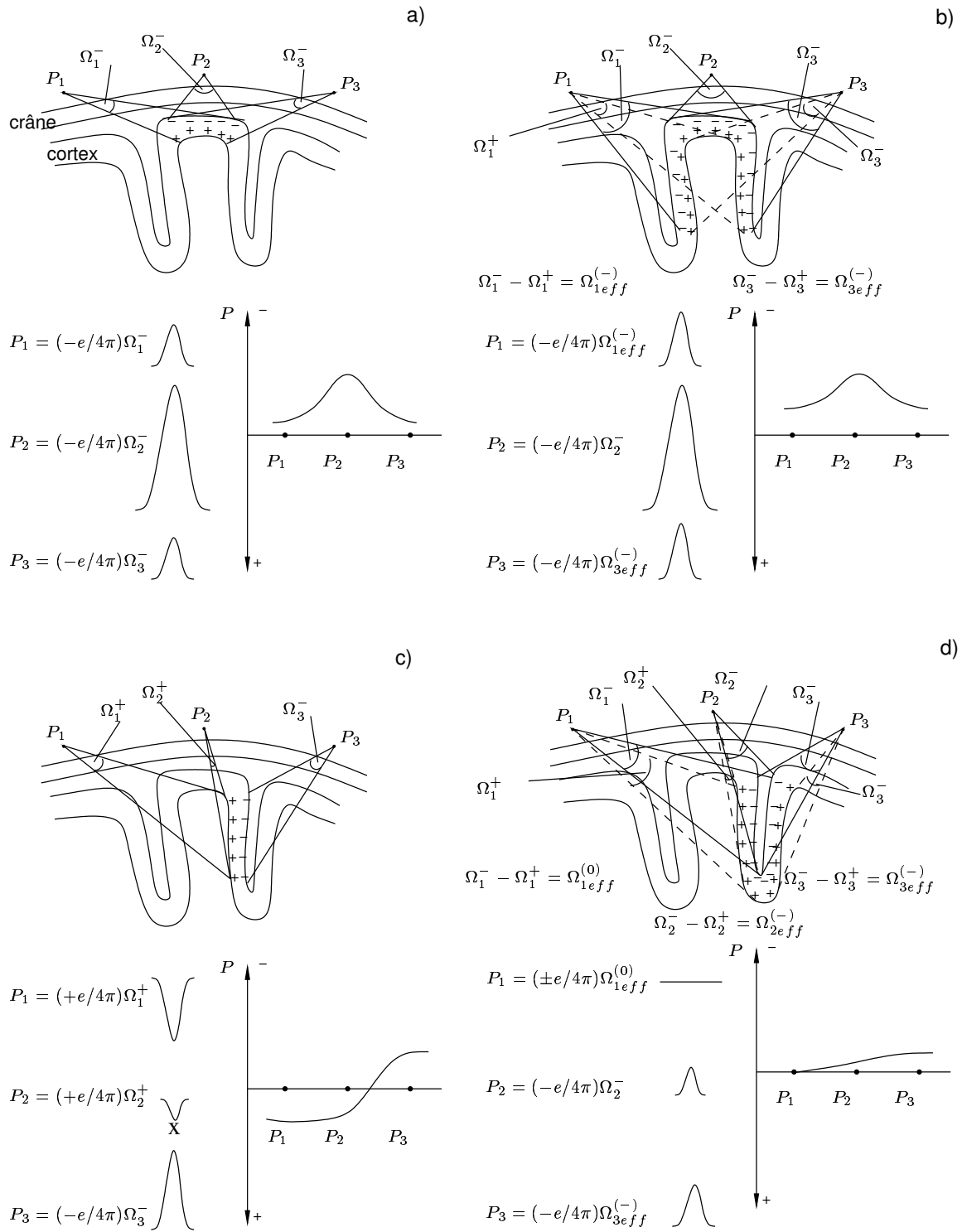


FIG. 20: Origine corticale des signaux EEG de surface expliquée par le principe de l'angle solide.

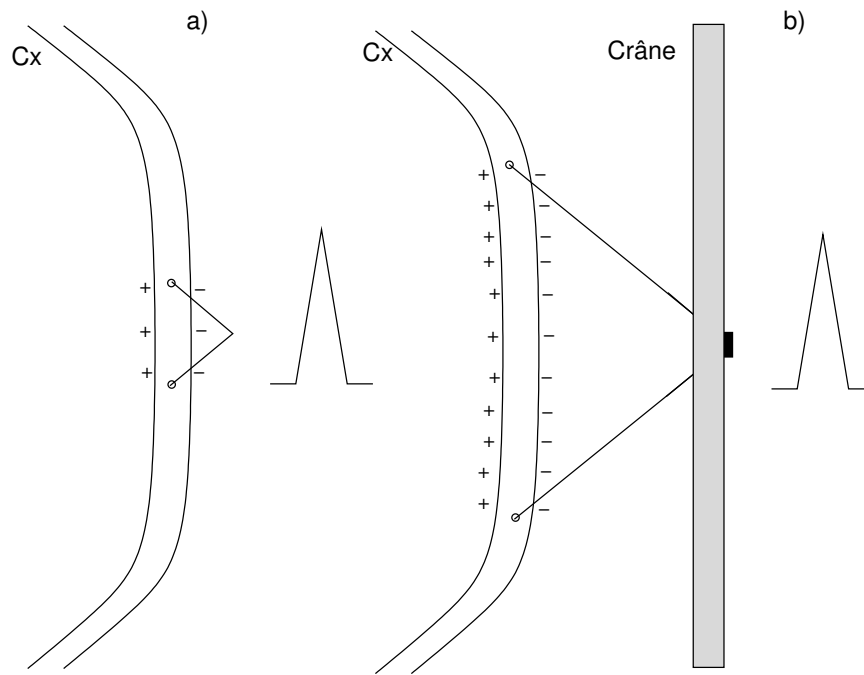


FIG. 21: Sources d'activités corticales observées en profondeur (a) ou en surface (b).

a : Une petite source corticale entraîne à faible distance de la source, un angle solide de grande taille produisant un potentiel élevé. b : Pour observer un potentiel équivalent de la surface, la taille de la source d'activité doit être plus importante. Attention, les effets engendrés par le crâne et autres tissus intercalés entre le cortex et l'électrode ne sont pas évoqués dans cette annexe.

T1 moyen¹. Les plots externes de l'électrode intracérébrale (8, 9, 10) sont situés de part et d'autre de la source, l'électrode 9 est en contact direct avec cette source. Pour le capteur 1, l'angle solide formé par la section de la source est de 18° , le potentiel enregistré est de faible amplitude mais non nul (les angles solides sont représentés par des traits pleins). Plus l'on se rapproche de la source et plus l'angle solide croît jusqu'au capteur 9 situé dans la concavité du gyrus T1 moyen (pour ne pas surcharger la figure, seul un angle solide sur deux est représenté). L'angle solide en ce point vaut alors 205° et le potentiel électrique résultant est maximal. Lors du passage du capteur 9 à 10, une inversion de polarité est observée entre les potentiels respectifs. En surface, la source d'activité se reflète davantage sur le capteur T3 dont la position est quasi perpendiculaire à la source.

2. Une source dans le cortex basal interne : La source de type champ ouvert est située dans le gyrus T5 moyen. Aucun des 10 capteurs n'est en contact avec la source. Les angles solides de plus grandes tailles sont obtenus pour les capteurs 2 et 3 (60°). Cette source, bien que distante des capteurs, implique un potentiel électrique non nul dans l'ensemble des capteurs de l'électrode et sur les capteurs de surface. Il est à noter que les signaux EEG de surface

¹L'anatomie de lobe temporal est succinctement rappelée dans l'annexe 2.

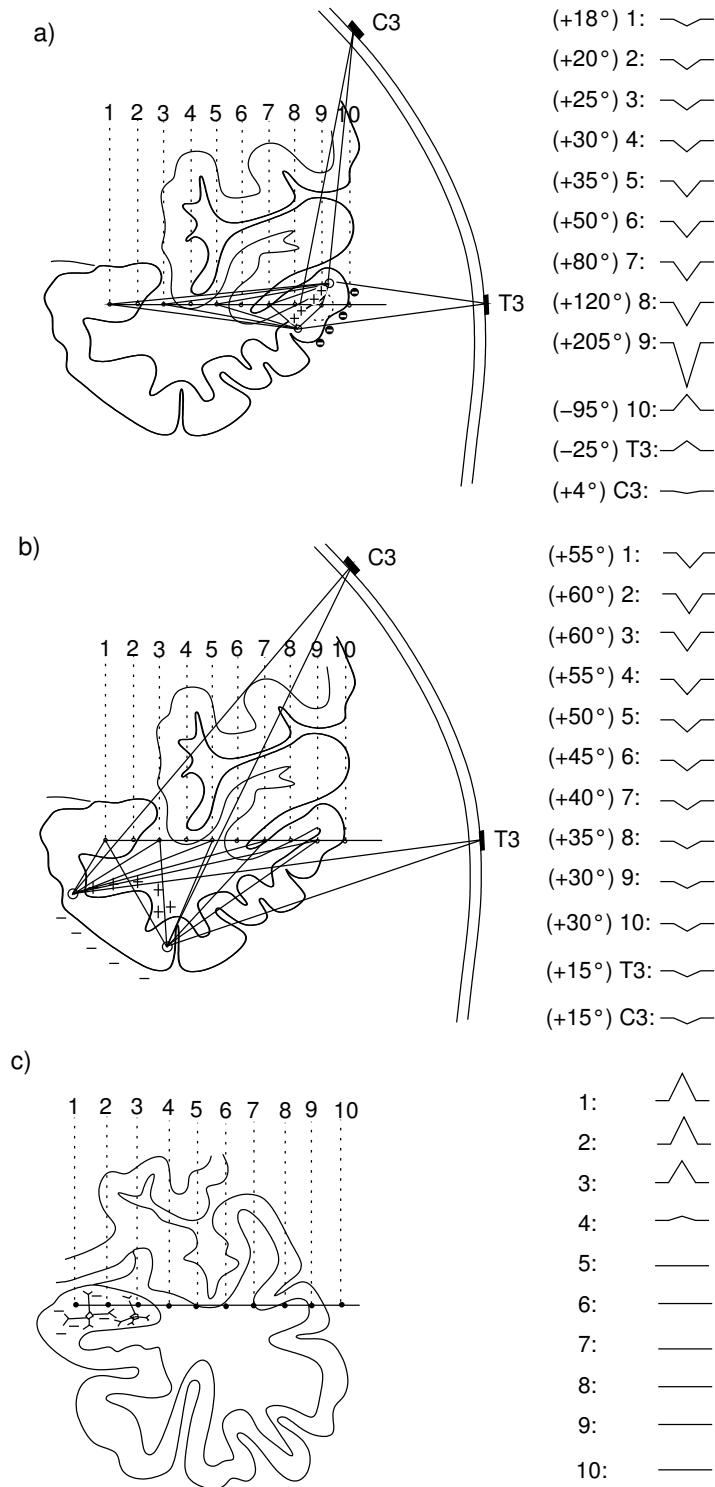


FIG. 22: Trois sources d'activités localisées respectivement dans le cortex latéral (a), dans le cortex basal interne (b), et dans l'amygdale (c).

acquis en T3 et C3 sont de même amplitude bien que la source soit plus proche de T3 (orientation de la source est capitale).

3. *Une source dans une structure interne* : La source de type champ fermé (constituée de neurones en étoile) est située dans l'amygdale. Cette coupe frontale est plus antérieure que les coupes précédentes (plus vers l'avant). Les capteurs externes (7, 8, 9) sont situés dans la partie antérieure du gyrus T2. L'amygdale est explorée par les capteurs 1, 2, et 3. Le principe de l'angle solide ne s'applique plus car un groupe de neurones en étoile n'est pas modélisable par un dipôle. Le potentiel résultant de l'activation de cette source n'est pas décelé par les capteurs médians, externes, et a fortiori de surface (ces derniers ne sont d'ailleurs pas représentés dans la figure 22-c).

Cette annexe est destinée à des non-physiologistes (J. B.). Elle présente de façon simple et imagée les mécanismes de base de la genèse de l'EEG, en exposant les nombreuses difficultés associées à l'analyse de ces signaux. Les signaux analysés dans ce document sont des signaux EEG de profondeur. Suivant la localisation anatomique des sources d'activités épileptiformes dans des structures internes ou corticales, les sources d'activités seront appelées des « sources circonscrites » ou « sources diffuses ». Voici une liste d'observations qui orienteront notre travail notamment dans la sélection de voies d'intérêt (réduire le volume de données sans perdre d'information pertinente). Ces trois observations seront utilisées pour construire une procédure de sélection des voies d'intérêt.

Capteurs situés dans le cortex (champ ouvert) : Les signaux EEG observés dans des structures corticales ne sont pas exclusivement occasionnés par des sources proches ou en contact avec le capteur. Il peut s'agir de sources relativement distantes situées dans des structures corticales alentours (sources diffuses).

Capteurs situés dans de la substance blanche : Les signaux EEG observés dans de la substance blanche ne sont pas forcément de faible amplitude, donc moins pertinents dans un contexte clinique. Pour exemple (voir figure 22-b), le capteur 3 enregistre, parmi tous les capteurs de l'électrode, le plus fort potentiel électrique, bien qu'il soit situé en dehors d'une structure interne ou d'une structure corticale. L'élimination systématique des capteurs situés dans la substance blanche peut entraîner une perte d'information.

Capteurs situés dans des structures internes (champ fermé) : Les sources d'activité situées dans certaines structures internes ne sont pas observables par des capteurs situés en dehors de cette structure.

Annexe 2

Les épilepsies du lobe temporal (ELT) sont les plus fréquentes des épilepsies partielles. Elles sont généralement pharmaco-résistantes et s'accompagnent parfois de troubles mnésiques et cognitifs handicapants. La zone épileptogène est souvent circonscrite dans l'un des deux lobes temporaux. Aussi, la chirurgie est souvent indiquée dans ce type d'épilepsie où les meilleurs résultats post-chirurgicaux sont obtenus (85% de succès selon [9]). L'anatomie de la région temporale et la SEEG des épilepsies temporales sont présentées succinctement dans la première partie de cette annexe. Les informations concernant les zones lésionnelle, épileptogène, et irritative décrites dans la littérature sont données dans la seconde partie de l'annexe.

Anatomie et exploration stéréotaxique du lobe temporal

Le lobe temporal est composé de cortex dans sa partie latérale et basale, du complexe amygdalo-hippocampique (qui s'étend de l'avant vers l'arrière dans sa partie interne), et de substance blanche dans la partie centrale. Celle-ci, composée de fibres nerveuses, sépare les structures internes (amygdale, hippocampe) du néocortex latéral. Suivant les coupes présentées dans la figure 23, la coupe la plus antérieure, passant par l'amygdale, permet de visualiser les 5 circonvolutions T1, T2, T3, T4, et T5 qui constituent le néocortex temporal mais également l'insula, l'amygdale, et la substance blanche. La seconde coupe, plus postérieure passant par la tête de l'hippocampe, met en évidence la circonvolution T5 formée notamment du cortex entorhinal. Une circonvolution est également appelée gyrus.

Les structures mésiales composées de l'amygdale, de l'hippocampe, et du gyrus parahippocampique jouent un rôle extrêmement important dans les épilepsies du lobe temporal et sont systématiquement explorées en SEEG. Chaque électrode, située dans un repère stéréotaxique, cible une ou plusieurs structures d'intérêt. Les points d'entrée dans le crâne se situent souvent dans les circonvolutions T1, T2, et T3 (approche orthogonale). Suivant les hypothèses élaborées avant l'exploration SEEG, le nombre d'électrodes et leur implantation sont adaptées à chaque patient. La figure 24 représente les positions les plus fréquemment adoptées et le nom des électrodes choisies. Pour les crises impliquant d'autres régions que la région temporale, des électrodes « sentinelles » contro-latérales ou périphériques relativement au lobe temporal sont parfois utilisées.

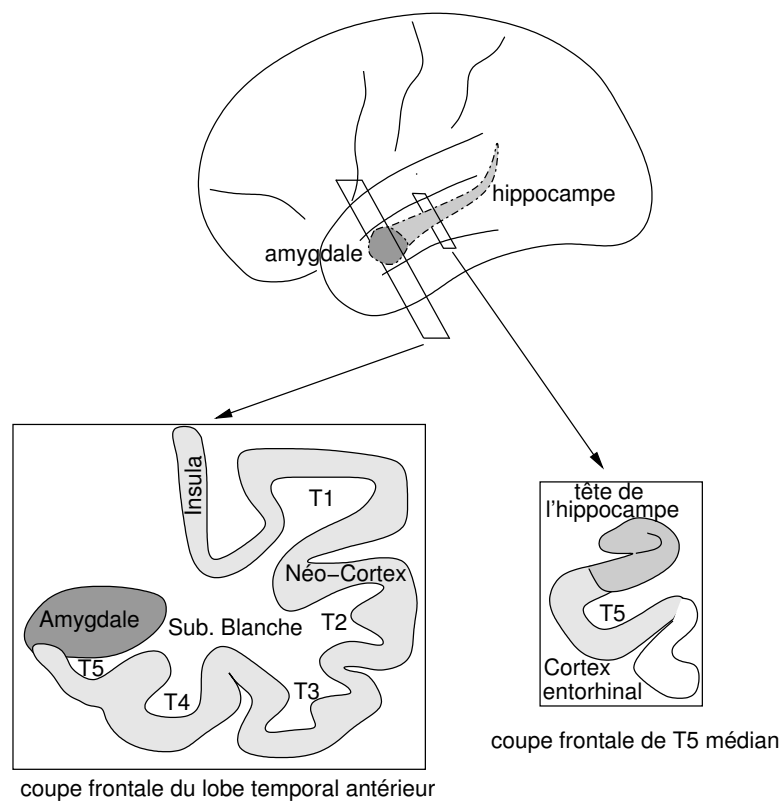


FIG. 23: *Le lobe temporal présenté suivant deux coupes frontales.*

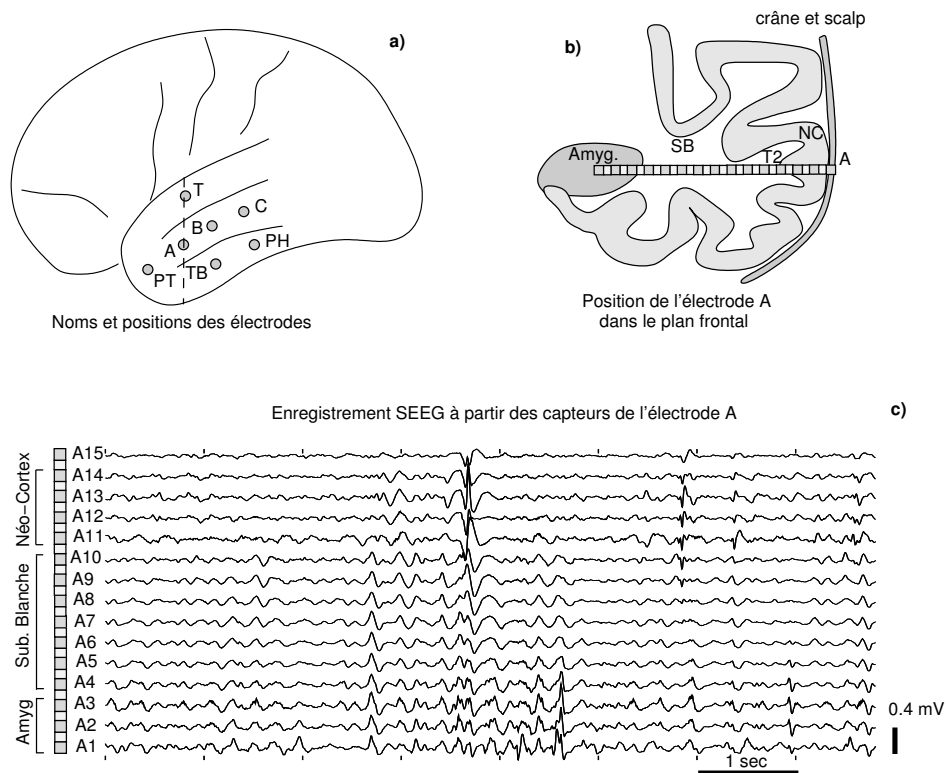


FIG. 24: La SEEG des épilepsies temporales.

L'exemple de l'électrode A (voir figure 24) est choisi pour illustrer l'exploration SEEG de l'amygdale et du néocortex latéral du lobe temporal (T2 moyen). Les 15 voies d'enregistrement provenant des 15 plots étagés sur l'électrode sont visualisées. Dans cet exemple, les voies A1, A2, A3 et les voies A11, A12, A13, et A14 recueillent respectivement l'activité électrique de l'amygdale et du néocortex. Suivant la circonvolution explorée, les structures internes enregistrées sont l'Insula pour T1, l'amygdale et l'hippocampe antérieur et postérieur pour T2, le cortex entorhinal pour T3. Une électrode très antérieure explore généralement le pôle temporal.

Zone lésionnelle, épileptogène, et irritative dans les ELT

L'analyse des épilepsies temporales symptomatiques repose alors sur la mise en correspondance des informations recueillies sur les zones lésionnelle, épileptogène, et irritative.

La zone lésionnelle :

Il existe deux classes de lésions associées aux ELT : la sclérose de la corne d'ammon (AHS : Ammon's Horn Sclerosis) regroupant l'amygdale et l'hippocampe, et les lésions spécifiques. La sclérose de la corne d'ammon est la lésion la plus fréquente dans les épilepsies temporales. L'IRM révèle son contours avec une bonne précision [92]. Des travaux ont montré qu'elle affecte principa-

lement l'hippocampe [93]. Les lésions spécifiques sont généralement des tumeurs, des cicatrices, des malformations vasculaires, ou des dysplasies [94]. Elles peuvent affecter toutes les structures temporales sans distinction qu'elles soient néocorticales ou mésiales. Leur taille et leur topographie variables les rendent plus difficiles à localiser à l'IRM que les scléroses.

La zone épileptogène :

Concernant la zone épileptogène, deux grandes classes d'épilepsie du lobe temporal sont décrites dans la littérature, les épilepsies mésiales (mesial temporal lobe epilepsy) et les épilepsies latérales (lateral temporal lobe epilepsy) [95]. Les épilepsies mésiales sont les plus fréquentes, la zone épileptogène implique l'amygdale, l'hippocampe, et le gyrus T5 (cortex entorhinal et gyrus para-hippocampique). Elles peuvent être liées à une sclérose de la corne d'ammon ou à une lésion des structures mésiales. Les épilepsies latérales, plus rares, sont moins documentées.

Des travaux effectués dans notre groupe, utilisant des mesures de relations objectives entre signaux [90], ont complété cette classification en ajoutant deux autres classes hybrides [96], [97] :

- les épilepsies mésio-latérales dont les décharges impliquent conjointement les structures mésiales et latérales avec une propagation précoce des structures mésiales vers les structures latérales.
- les épilepsies latéro-mésiales dont les décharges impliquent les structures latérales puis très rapidement les structures mésiales.

Le lien entre zone épileptogène et zone lésionnelle est complexe pour ces 3 dernières classes d'ELT [98].

La zone irritative :

Pour la zone irritative, la littérature évoque également quatre topographies possibles : mésiale, latérale, mésio-latérale, et latéro-mésiale, avec toutefois des variantes complexes intra-classe notamment au sein des structures mésiales. Les délais d'activation latéro-mésiaux et mésio-latéraux peuvent être extrêmement rapides et difficiles à apprécier visuellement ([47], [21]). Baumgartner et *al.* estiment que ce délai est de l'ordre de 40 msec. Pour Alarcon et *al.*, il existe trois mécanismes d'activation entre les structures mésiales et externes : « *Large areas of archicortex and neocortex can then be simultaneously or sequentially active via three possible mechanisms : (1) by fast association fibres directly, (2) by fast association fibres that trigger local phenomena which in turn give rise to sharp/slow waves or spikes, and (3) propagation along the neocortex* ». Selon Alarcon et *al.*, ces trois mécanismes entraînent, suivant le mécanisme d'activation, des temps d'activation qui peuvent varier de 50 msec à 220 msec .

Annexe 3

Cette annexe présente un segment de 10 secondes d'un signal SEEG enregistré chez chacun des 8 patients traités dans cette thèse. Le montage utilisé correspond aux voies sélectionnées pour chacun des patients (voir chapitre 4). Les instants de détection des activités épileptiformes, donnés par la méthode, sont indiqués par un « I » majuscule.

Ces exemples illustrent également :

- la diversité morphologique des activités épileptiformes observées dans des EEG de profondeur.
- la quasi-simultanéité des activités épileptiformes sur des sous-ensembles de voies. Ces co-occurrences forment les EPIC.
- la complexité des modes d'activation des EPIC.
- la densité d'EPIC très élevée chez certains patients (ex :P1, P6).



FIG. 25: Dix secondes de EEG de profondeur chez P1.

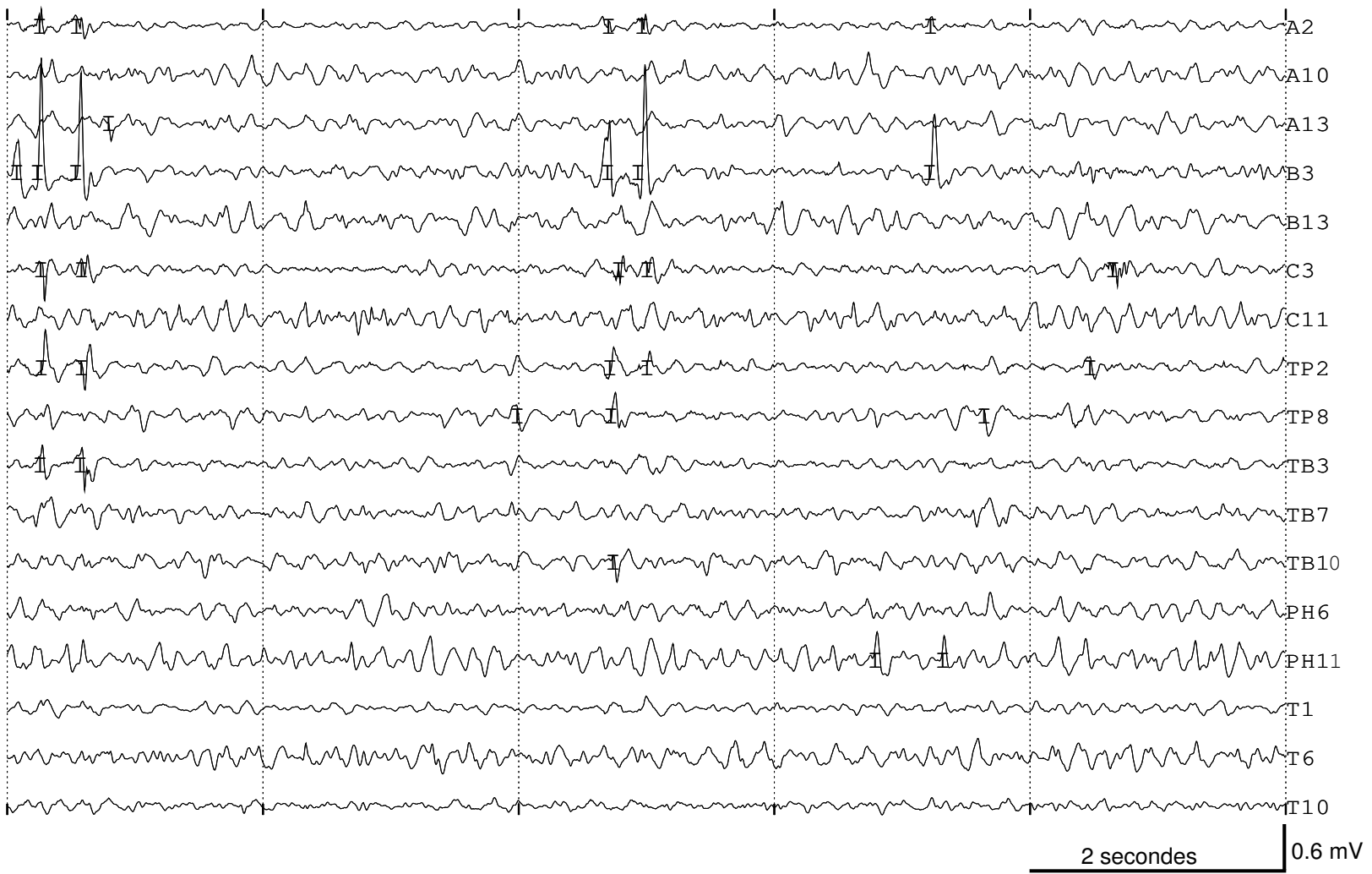


FIG. 26: Dix secondes de EEG de profondeur chez P2.

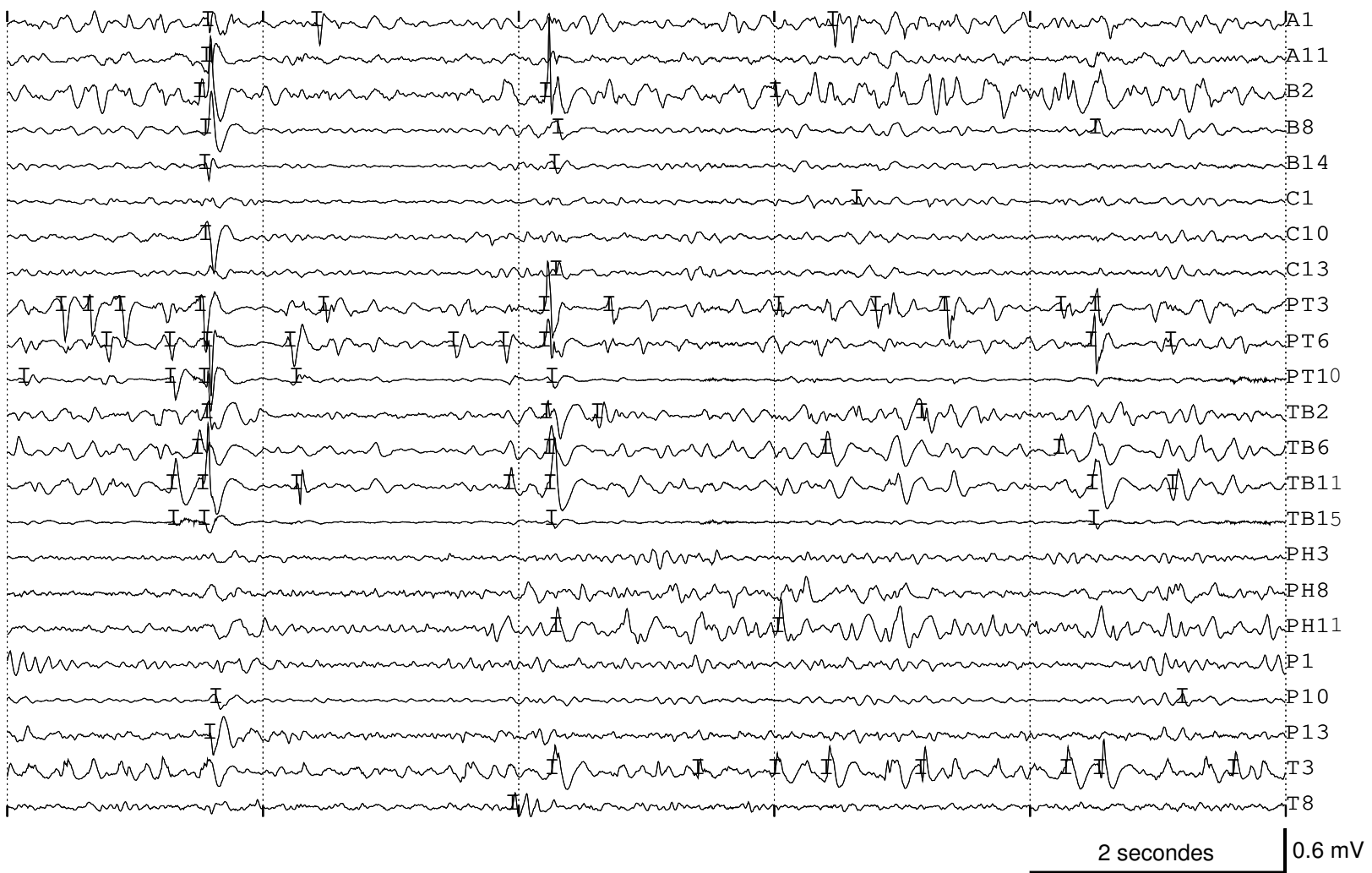


FIG. 27: Dix secondes de EEG de profondeur chez P3.

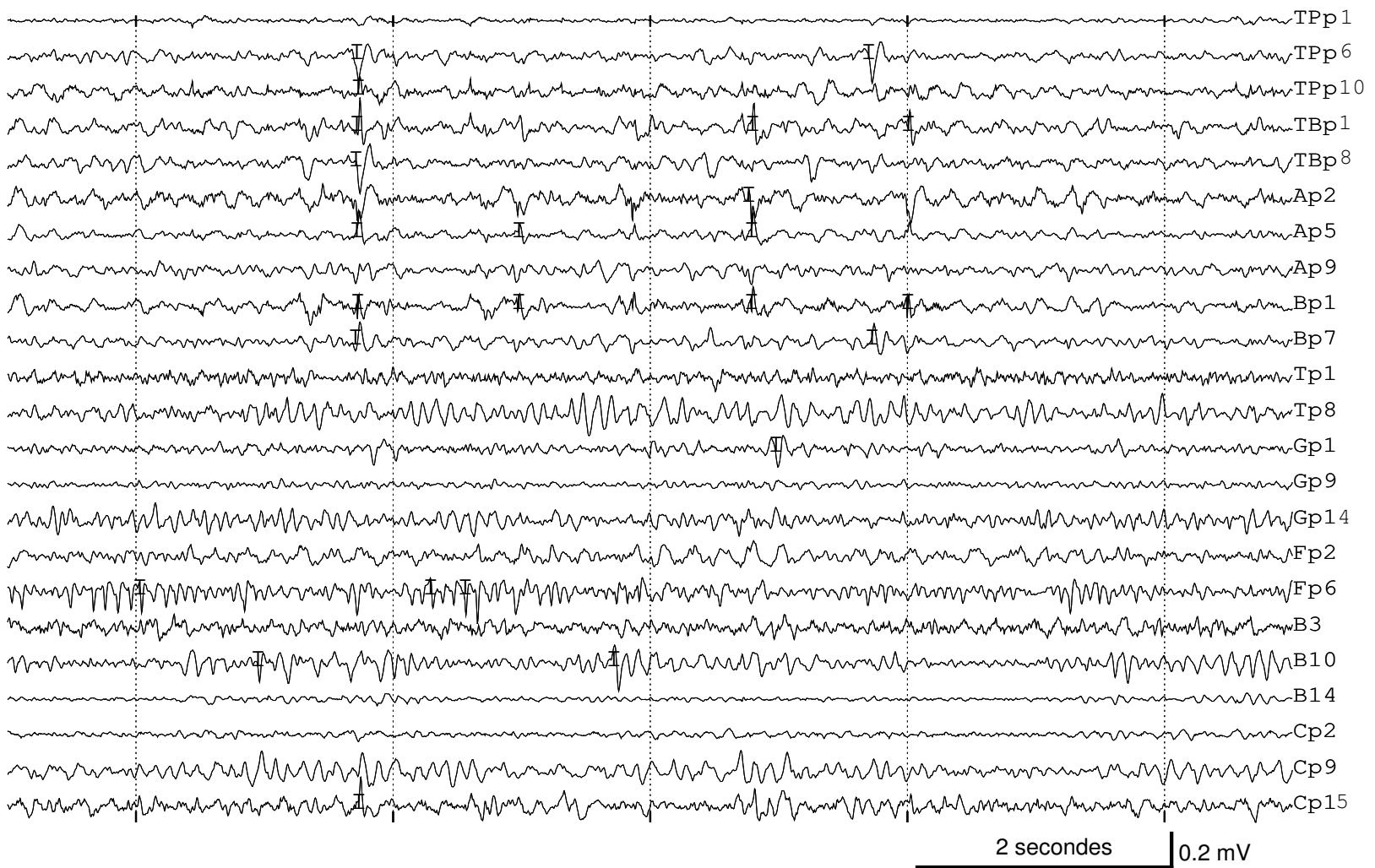


FIG. 28: *Dir secondes de EEG de profondeur chez P4.*

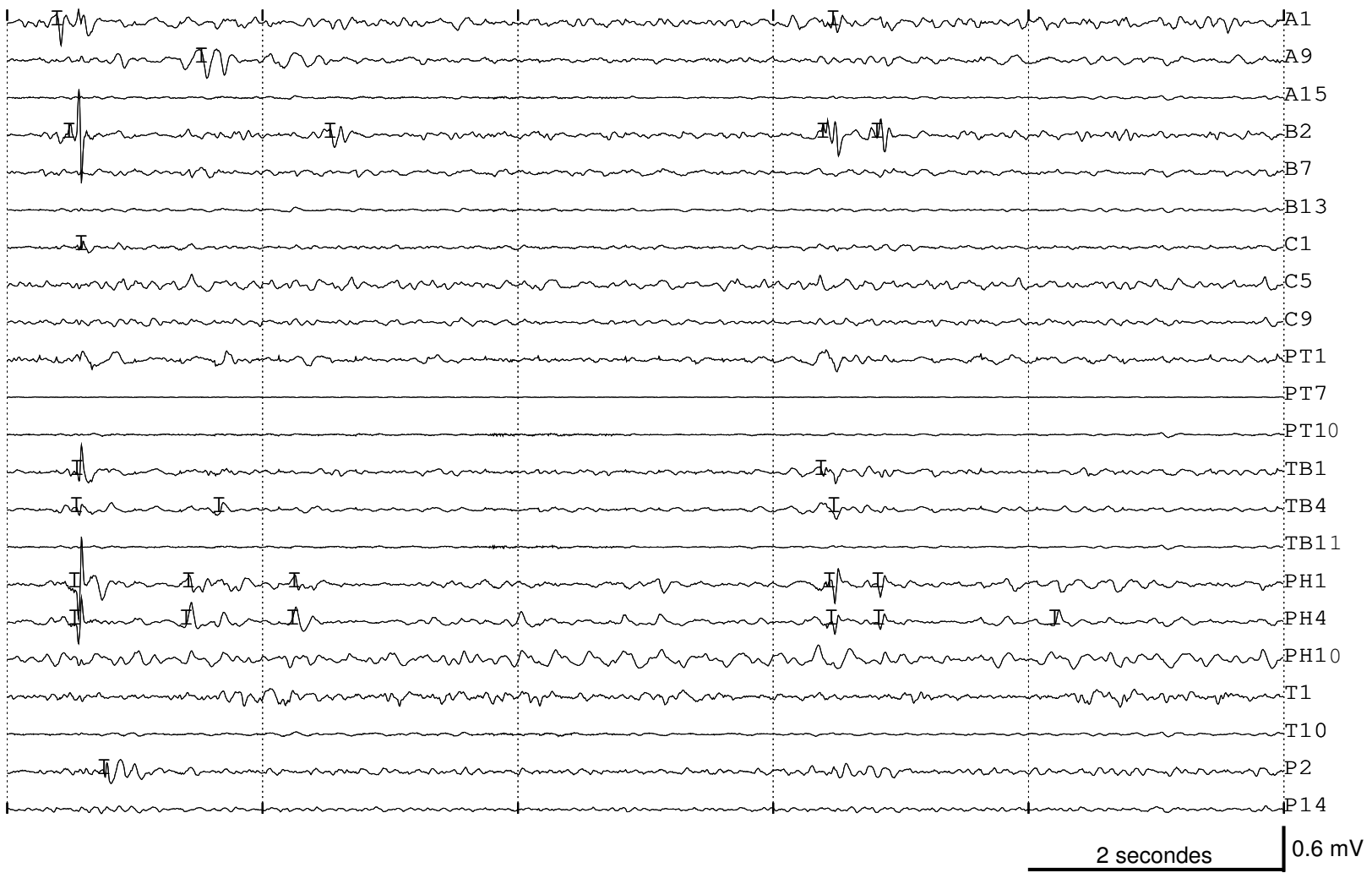


FIG. 29: Dix secondes de EEG de profondeur chez P5.

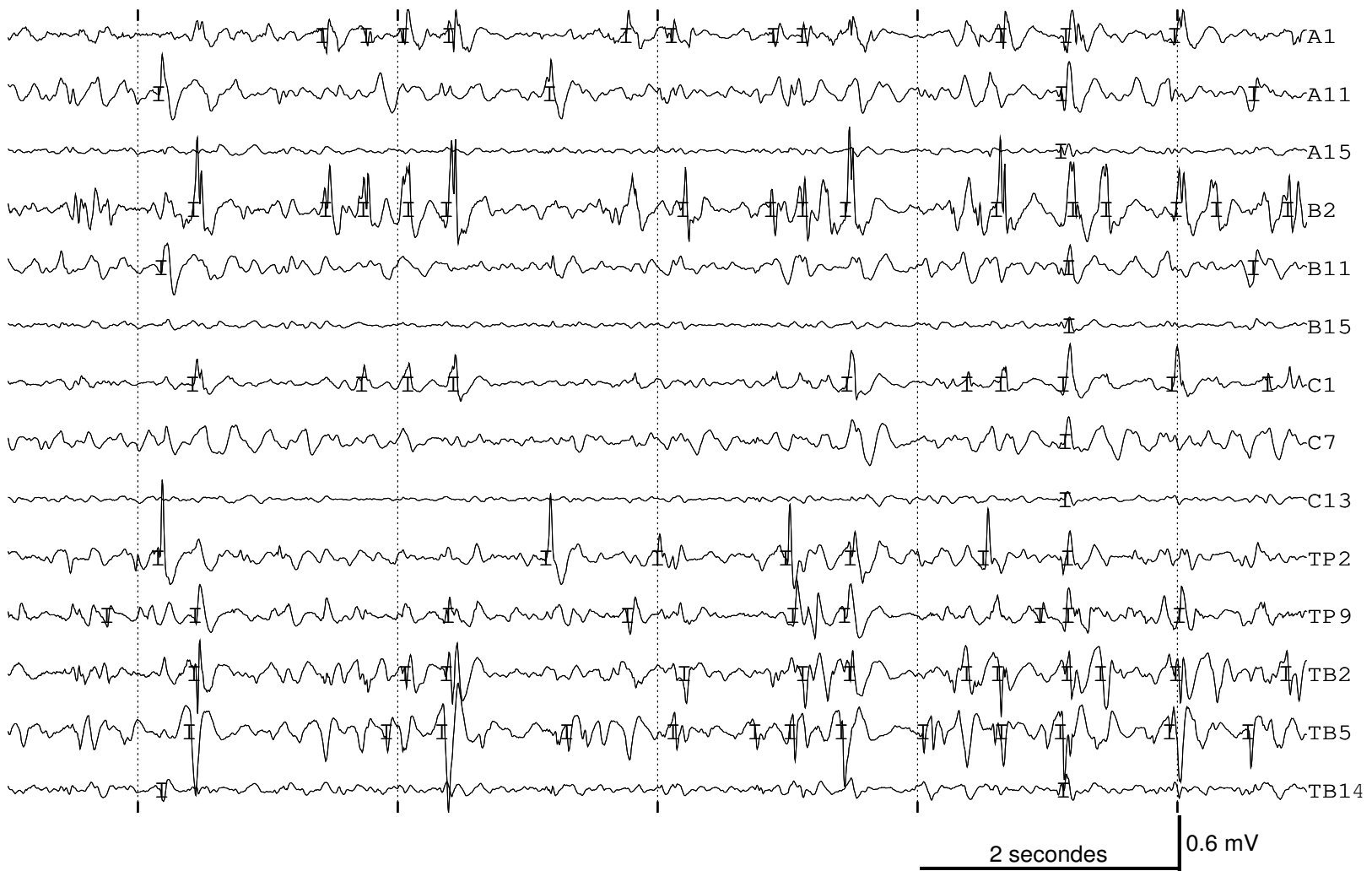


FIG. 30: Dix secondes de EEG de profondeur chez P6.



FIG. 31: *Dir secondes d'EEG de profondeur chez P7.*

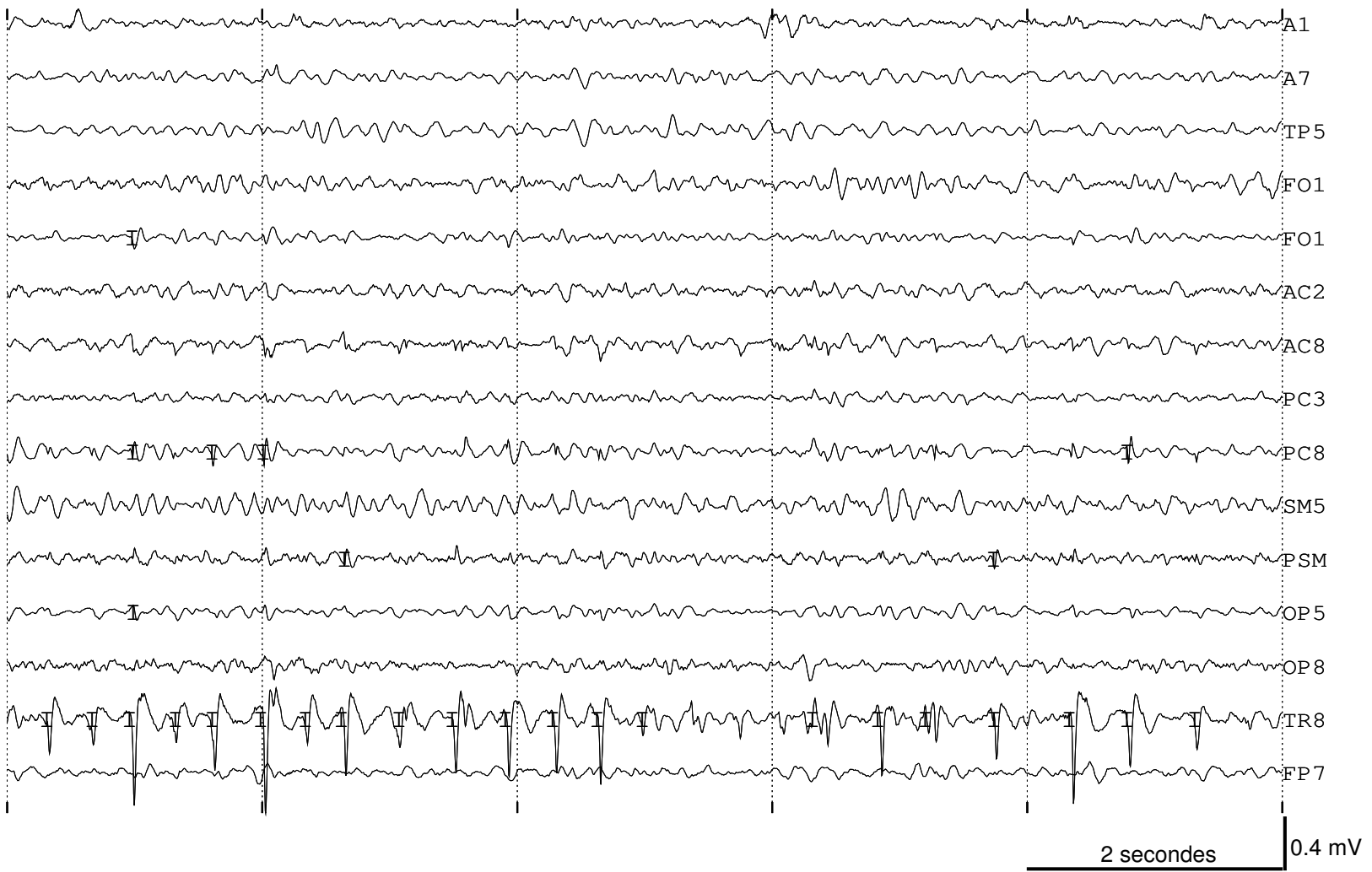


FIG. 32: Dix secondes d'EEG de profondeur chez P8.

Bibliographie

- [1] J. Bourien, J. J. Bellanger, F. Bartolomei, P. Chauvel, and F. Wendling, "Mining reproducible activation patterns in epileptic intracerebral eeg signals : application to interictal activity (à paraître)," *IEEE Trans Biomed Eng.*, Fev 2004.
- [2] J. Janszky, A. Fogarasi, H. Jokeit, R. Schulz, M. Hoppe, and A. Ebner, "Spatiotemporal relationship between seizure activity and interictal spikes in temporal lobe epilepsy," *Epilepsy Res*, vol. 47, no. 3, pp. 179–88., 2001.
- [3] F. Wendling, *Mise en correspondance d'observations EEG de profondeur pour la reconnaissance de signatures spatio-temporelles dans des crises d'épilepsie*. PhD thesis, Université de Rennes1, 1996.
- [4] F. Wendling, J. M. Badier, P. Chauvel, and J. L. Coatrieux, "A method to quantify invariant information in depth-recorded epileptic seizures," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 102, no. 6, pp. 472–85., 1997.
- [5] N. Schaul, "The fundamental neural mechanisms of electroencephalography," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 106, no. 2, pp. 101–7., 1998.
- [6] C. D. Binnie and H. Stefan, "Modern electroencephalography : its role in epilepsy management," *Clin Neurophysiol*, vol. 110, no. 10, pp. 1671–97., 1999.
- [7] M. Dichter, "Basic mechanisms of epilepsy : targets for therapeutic intervention," *Epilepsia.*, vol. 38, no. Suppl 9, pp. 2–6, 1997.
- [8] C. Commission of the ILAE, "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes," *Epilepsia*, vol. 30, no. 4, pp. 389–99., 1989.
- [9] P. Jallon, *L'épilepsie*. Que sais-je ?, 2002.
- [10] R. Kessler, "Imaging methods for evaluating brain function in man," *Neurobiol Aging*, vol. 24, no. Suppl 1, pp. 21–35, 2003.
- [11] M. Koutroumanidis, C. D. Binnie, and C. P. Panayiotopoulos, "Positron emission tomography in partial epilepsies : the clinical point of view," *Nucl Med Commun*, vol. 19, no. 12, pp. 1123–6., 1998.
- [12] P. J. Ell, "Single photon emission computed tomography (spet) of the brain," *J Neurosci Methods*, vol. 34, no. 1-3, pp. 207–17., 1990.
- [13] R. Elul, "The genesis of the eeg," *Int Rev Neurobiol*, vol. 15, pp. 227–72, 1971.

- [14] P. Gloor, "Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography : application of volume conductor theory to electroencephalography.," *J Clin Neurophysiol.*, vol. 2, no. 4, pp. 327–54, 1985.
- [15] P. Gloor, "Volume conductor principles : their application to the surface and depth electroencephalogram," in *Presurgical evaluation of epileptics* (H.G.Wieser and C.E.Elger, eds.), pp. 59–68, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1987.
- [16] P. Nunez, *The neurophysics of EEG*, ch. Electric fields of the brain, p. 484. Oxford University Press, 1981.
- [17] H. Berger, "Über das elektroenkephalogramm des menschen," *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, vol. 87, pp. 527–570, 1929.
- [18] D. Cohen, "Magnetoencephalography, evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents.," *Science*, vol. 161, pp. 784–6, 1968.
- [19] J. Ebersole, "Non-invasive localization of the epileptogenic focus by eeg dipole modeling.," *Acta Neurol Scand Suppl.*, vol. 152, pp. 20–8, 1994.
- [20] I. Merlet and J. Gotman, "Dipole modeling of scalp electroencephalogram epileptic discharges : correlation with intracerebral fields.," *Clin Neurophysiol.*, vol. 112, no. 3, pp. 414–30, 2001.
- [21] C. Baumgartner, G. Lindinger, A. Ebner, S. Aull, W. Serles, A. Olbrich, S. Lurger, T. Czech, R. Burgess, and H. Luders, "Propagation of interictal epileptic activity in temporal lobe epilepsy," *Neurology*, vol. 45, no. 1, pp. 118–22., 1995.
- [22] J. S. Ebersole, "Non-invasive pre-surgical evaluation with eeg/meg source analysis," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, vol. 50, pp. 167–74, 1999.
- [23] I. Merlet and J. Gotman, "Reliability of dipole models of epileptic spikes," *Clin Neurophysiol*, vol. 110, no. 6, pp. 1013–28., 1999.
- [24] D. Schwartz, J. Badier, J. Vignal, P. Toulouse, J. Scarabin, and P. Chauvel, "Non-supervised spatio-temporal analysis of interictal magnetic spikes : comparison with intracerebral recordings.," *Clin Neurophysiol.*, vol. 114, no. 3, pp. 438–49, 2003.
- [25] I. Merlet, L. Garcia-Larrea, P. Ryvlin, J. Isnard, M. Sindou, and F. Mauguiere, "Topographical reliability of mesio-temporal sources of interictal spikes in temporal lobe epilepsy," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 107, no. 3, pp. 206–12., 1998.
- [26] S. V. Pacia and J. S. Ebersole, "Intracranial eeg substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci," *Epilepsia*, vol. 38, no. 6, pp. 642–54., 1997.
- [27] H. Shigeto, T. Morioka, K. Hisada, S. Nishio, H. Ishibashi, D. Kira, S. Tobimatsu, and M. Kato, "Feasibility and limitations of magnetoencephalographic detection of epileptic discharges : simultaneous recording of magnetic fields and electrocorticography," *Neurol Res*, vol. 24, no. 6, pp. 531–6., 2002.
- [28] H. Jasper, "Electrocorticography," in *Epilepsy and the functional anatomy of th human brain* (W. Penfield and H. Jasper, eds.), ch. 17, pp. 692–738, Little Brown, 1951.

- [29] J. Talairach and J. Bancaud, *L'exploration chirurgicale stéréotaxique du lobe temporal dans l'épilepsie temporale*. Masson et Cie, 1958.
- [30] J. Bancaud, "Techniques et méthodes de l'exploration fonctionnelle stéréotaxique des structures encéphalique chez l'homme (cortex, sous-cortex, noyaux gris centraux)," *Rev. Neurol.*, vol. 101, pp. 220–27, 1959.
- [31] J. Talairach and J. Bancaud, "Lesion, "irritative" zone and epileptogenic focus.," *Confinia Neurol*, vol. 27, pp. 91–94, 1966.
- [32] K. Lehnertz and C. E. Elger, "Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 95, no. 2, pp. 108–17., 1995.
- [33] D. S. Barth, W. Sutherling, J. Engle, and J. Beatty, "Neuromagnetic evidence of spatially distributed sources underlying epileptiform spikes in the human brain," *Science*, vol. 223, no. 4633, pp. 293–6., 1984.
- [34] P. Chauvel, P. Buser, J. M. Badier, C. Liegeois-Chauvel, P. Marquis, and J. Bancaud, "The "epileptogenic zone" in humans : representation of intercritical events by spatio-temporal maps," *Rev Neurol*, vol. 143, no. 5, pp. 443–50, 1987.
- [35] J. M. Badier and P. Chauvel, "Spatio-temporal characteristics of paroxysmal interictal events in human temporal lobe epilepsy," *J Physiol Paris*, vol. 89, no. 4-6, pp. 255–64, 1995.
- [36] J. Bancaud and J. Talairach, "Clinical semiology of frontal lobe seizures," *Adv Neurol*, vol. 57, pp. 3–58, 1992. Using Smart Source Parsing.
- [37] E. Rodin, *The prognosis of patients with epilepsy*. Springfield : Charles C. Thomas, 1968.
- [38] J. Gotman, "Automatic recognition of interictal spikes," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.*, vol. 37, pp. 93–114, 1985.
- [39] A. Katz, D. A. Marks, G. McCarthy, and S. S. Spencer, "Does interictal spiking change prior to seizures?," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 79, no. 2, pp. 153–6., 1991.
- [40] J. Gotman, "Relationships between interictal spiking and seizures : human and experimental evidence," *Can J Neurol Sci.*, vol. 18, pp. 573–6, 1991.
- [41] M. Barbarosie and M. Avoli, "Ca3-driven hippocampal-entorhinal loop controls rather than sustains in vitro limbic seizures," *J Neurosci*, vol. 17, no. 23, pp. 9308–14., 1997.
- [42] M. De Curtis and G. Avanzini, "Interictal spikes in focal epileptogenesis," *Prog Neurobiol*, vol. 63, no. 5, pp. 541–67., 2001.
- [43] M. Avoli, M. D'Antuono, J. Louvel, R. Kohling, G. Biagini, R. Pumain, G. D'Arcangelo, and V. Tancredi, "Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro," *Prog Neurobiol*, vol. 68, no. 3, pp. 167–207., 2002.
- [44] H. Matsumoto and C. Ajmone-Marsan, "Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy : interictal manifestations," *Exp Neurol.*, vol. 9, pp. 286–304, 1964.

- [45] M. De Curtis, C. Radici, and M. Forti, "Cellular mechanisms underlying spontaneous interictal spikes in an acute model of focal cortical epileptogenesis," *Neuroscience*, vol. 88, no. 1, pp. 107–17., 1999.
- [46] J. P. Lieb, S. C. Woods, A. Siccardi, P. H. Crandall, D. O. Walter, and B. Leake, "Quantitative analysis of depth spiking in relation to seizure foci in patients with temporal lobe epilepsy," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 44, no. 5, pp. 641–643, 1978.
- [47] G. Alarcon, C. N. Guy, C. D. Binnie, S. R. Walker, R. D. Elwes, and C. E. Polkey, "Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy : implications for source localisation.," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 57, no. 4, pp. 435–449, 1994.
- [48] P. H. Guedes de Oliveira and F. H. Lopes da Silva, "A topographical display of epileptiform transients based on a statistical approach," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 48, no. 6, pp. 710–4., 1980.
- [49] R. Agrawal and R. Srikant, "Fast algorithms for mining association rules," in *Proc. 20th Int. Conf. Very Large Data Bases* (J. B. B. Zaniolo, M. Jarke, and Carlo, eds.), p. 487, Morgan Kaufmann, 1994.
- [50] H. Mannila, H. Toivonen, and A. I. Verkamo, "Efficient algorithms for discovering association rules," in *AAAI Workshop on Knowledge Discovery in Databases (KDD-94)* (U. M. F. Uthurusamy and Ramasamy, eds.), p. 181, Seattle : AAAI Press, 1994. TY - CHAP.
- [51] M. A. B. Brazier, W. A. Cobb, H. Fischgold, H. Gastaut, P. Gloor, R. Hess, H. Jasper, C. Loeb, O. Magnus, G. Pampiglione, A. Remond, W. Storm van Leeuwen, and W. G. Walter, "Preliminary proposal for an eeg terminology by the terminology committee of the international federation for electroencephalography and clinical neurophysiology," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 13, pp. 646–650, 1961.
- [52] W. S. Van Leeuwen, R. Bickford, M. Brazier, W. A. Cobb, M. Dondey, H. Gastaut, P. Gloor, C. E. Henry, R. Hess, J. R. Knott, J. Kugler, G. C. Lairy, C. Loeb, O. Magnus, L. O. Daurella, H. Petsche, R. Schwab, W. G. Walter, , and L. Widén, "Proposal for an eeg terminology by the terminology committee of the international federation for electroencephalography and clinical neurophysiology," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 20, pp. 293–320, 1966.
- [53] G. Chatrian, L. Bergamini, M. Dondey, D. Klass, M. Lennox-Buchthal, and I. Petersen, "A glossary of terms not commonly used by clinical electroencephalographers," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 37, pp. 538–548, 1974.
- [54] G. Celesia and R. Chen, "Parameters of spikes in human epilepsy.," *Dis Nerv Syst.*, vol. 37, no. 5, pp. 277–81, 1976.
- [55] J. Hughes and C. Wang, "The relationship between slow and sharp waves (spikes) and also clinical seizures.," *Clin Electroencephalogr.*, vol. 33, no. 4, pp. 164–70, 2002.
- [56] T. H. Bullock, "Signals and signs in the nervous system : the dynamic anatomy of electrical activity is probably information-rich," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 94, no. 1, pp. 1–6, 1997.

- [57] J. Spatt, G. Pelzl, and B. Mamoli, "Reliability of automatic and visual analysis of interictal spikes in lateralising an epileptic focus during video-eeeg monitoring," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 103, no. 4, pp. 421–5., 1997.
- [58] S. B. Wilson, R. N. Harner, F. H. Duffy, B. R. Tharp, M. R. Nuwer, and M. R. Sperling, "Spike detection. 1. correlation and reliability of human experts," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 98, no. 3, pp. 186–98., 1996.
- [59] W. R. Webber, B. Litt, R. P. Lesser, R. S. Fisher, and I. Bankman, "Automatic eeg spike detection : what should the computer imitate?," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 87, no. 6, pp. 364–73, 1993.
- [60] M. Dumpelmann and C. E. Elger, "Visual and automatic investigation of epileptiform spikes in intracranial eeg recordings.," *Epilepsia*, vol. 40, no. 3, pp. 275–285, 1999.
- [61] S. B. Wilson and R. Emerson, "Spike detection : a review and comparison of algorithms.," *Clin Neurophysiol.*, vol. 113, no. 12, pp. 1873–81, 2002.
- [62] B. Saltzberg, L. Lustick, and R. Heath, "Detection of focal depth spiking in the scalp eeg of monkeys," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 31, pp. 327–333, 1971.
- [63] P. Y. Arques, *Décisions en traitement du signal*. Masson, Paris, 1979.
- [64] J. R. Carrie, "A technique for analyzing transient eeg abnormalities.," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 32, pp. 199–201, 1972.
- [65] J. R. Carrie, "A hybrid computer system for detecting and quantifying spike and wave eeg patterns.," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 33, pp. 339–41, 1972.
- [66] J. Gotman and P. Gloor, "Automatic recognition and quantification of interictal epileptic activity in the human scalp eeg," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 41, pp. 513–529, 1976.
- [67] P. Gloor, "Contributions of electroencephalography and electrocorticography to the neurosurgical treatment of the epilepsies," *Adv Neurol*, vol. 8, pp. 59–105, 1975.
- [68] J. R. J. Glover, N. Raghavan, P. Y. Ktonas, and J. D. J. Frost, "Context-based automated detection of epileptogenic sharp transients in the eeg : elimination of false positives.," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 36, no. 5, pp. 519–527, 1989.
- [69] J. Gotman and L. Y. Wang, "State-dependent spike detection : concepts and preliminary results.," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 79, pp. 11–19, 1991.
- [70] J. Gotman and L. Y. Wang, "State-dependent spike detection : validation," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 83, pp. 12–18, 1992.
- [71] P. Goldberg, D. Samson-Dollfus, and F. Gremy, "An approach to an automatic pattern recognition of the electroencephalogram : background rhythm and paroxysmal elements.," *Methods Inf. Med.*, 1973.
- [72] R. Quay, P. Fitch, and R. Willison, "High-speed automatic analysis of eeg spike and wave activity using an analogue detection and microcomputer plotting system.," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, vol. 49, no. 1-2, pp. 187–9, 1980.

- [73] L. Senhadji, J. Dillenseger, F. Wendling, C. Rocha, and A. Kinie, "Wavelet analysis of eeg for three-dimensional mapping of epileptic events," *Ann Biomed Eng*, vol. 23, no. 5, pp. 543–552, 1995.
- [74] F. Lopes da Silva, A. Dijk, and H. Smith, *Detection of Nonstationarities in EEGs using the Autoregressive Model - An application to the EEGs of Epileptics*, pp. 180–199. Stuttgart : Gustav Fischer Verlag, 1975.
- [75] F. H. Lopes da Silva, K. van Hulten, J. G. Lommen, W. Storm van Leeuwen, C. W. van Veelen, and W. Vliegthart, "Automatic detection and localization of epileptic foci.," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 43, pp. 1–13, 1977.
- [76] J. D. Frost, "Automatic recognition and characterization of epileptiform discharges in the human eeg.," *J Clin Neurophysiol*, vol. 2, no. 3, pp. 231–49, 1985.
- [77] H. Park, Y. Lee, N. Kim, and S. Lee, D.S.and Kim, "Detection of epileptiform activities in the eeg using neural network and expert system.," *Medinfo*, vol. 9, no. 2, pp. 1255–9, 1998.
- [78] H. Goelz, R. D. Jones, and P. J. Bones, "Wavelet analysis of transient biomedical signals and its application to detection of epileptiform activity in the eeg," *Clin Electroencephalogr*, vol. 31, no. 4, pp. 181–191, 2000.
- [79] L. Senhadji, *Approche multiresolution pour l'analyse des signaux non stationnaires*. PhD thesis, Université de Rennes1, 1993.
- [80] G. L. Gerstein, D. H. Perkel, and K. N. Subramanian, "Identification of functionally related neural assemblies.," *Brain Res.*, vol. 140, no. 1, pp. 43–62, 1978.
- [81] M. Dumpelmann and C. E. Elger, "Automatic detection of epileptiform spikes in the electrocorticogram : a comparison of two algorithms.," *Seizure*, vol. 7, no. 2, pp. 145–52, 1998.
- [82] N. Pasquier, *Data Mining : Algorithmes d'extraction et de réduction des règles d'association dans des bases de données*. PhD thesis, Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2000.
- [83] R. Agrawal, H. Mannila, R. Srikant, H. Toivonen, and A. Verkamo, "Fast discovery of association rules," in *Advances in Knowledge Discovery and Data Mining* (U. Fayyad, G. Piatetsky-Shapiro, P. Smyth, and R. Uthurusamy, eds.), pp. 307–328, AAAI Press/The MIT Press, 1996.
- [84] H. Ventsel, *Théorie des probabilités*, ch. 14, pp. 316–325. Ed. MIR, 1973.
- [85] W. Cochran, "Some methods for strengthening the common chi2 tests," *Biometrics*, vol. 10, p. 417, 1954.
- [86] G. Snedecor, *Statistical Methods*, ch. 9, pp. 219–221. The Iowa State College Press, 5 ed., 1956.
- [87] E. R. Gansner, E. Koutsofios, S. C. North, and K.-P. Vo, "A technique for drawing directed graphs," *Software Engineering*, vol. 19, no. 3, pp. 214–230, 1993.
- [88] M. Kendall and J. Gibbons, *Rank correlation methods*. Edward Arnold, 5th ed., 1990.

- [89] G. Saporta, *Probabilités Analyse des données et Statistique*, ch. 7, pp. 146–147. Editions Technip, 1990.
- [90] F. Wendling, F. Bartolomei, J. J. Bellanger, and P. Chauvel, “Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the eeg,” *Clin Neurophysiol*, vol. 112, no. 7, pp. 1201–18., 2001.
- [91] J. W. Woodbury, *Potentials in a volume conductor*. Philadelphia : Saunders, 1960.
- [92] D. King, R. Bronen, D. Spencer, and S. Spencer, “Topographic distribution of seizure onset and hippocampal atrophy : relationship between mri and depth eeg,” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 103, no. 6, pp. 692–7, 1997.
- [93] R. I. Kuzniecky, S. Burgard, E. Bilir, R. Morawetz, F. Gilliam, E. Faught, L. Black, and C. Palmer, “Qualitative mri segmentation in mesial temporal sclerosis : clinical correlations,” *Epilepsia*, vol. 37, no. 5, pp. 433–9., 1996.
- [94] G. Cascino, P. Boon, and D. Fish, *Surgically remediable lesional syndromes*. Engel, J. Jr. (ed.), 2nd ed. New York : Raven Press, 1993.
- [95] P. D. Williamson, V. M. Thadani, J. A. French, T. M. Darcey, R. H. Mattson, S. S. Spencer, and D. D. Spencer, “Medial temporal lobe epilepsy : videotape analysis of objective clinical seizure characteristics,” *Epilepsia*, vol. 39, no. 11, pp. 1182–8., 1998.
- [96] F. Bartolomei, F. Wendling, J. P. Vignal, S. Kochen, J. J. Bellanger, J. M. Badier, R. Le Bouquin-Jeannes, and P. Chauvel, “Seizures of temporal lobe epilepsy : identification of subtypes by coherence analysis using stereo-electro-encephalography,” *Clin Neurophysiol*, vol. 110, no. 10, pp. 1741–54., 1999.
- [97] F. Bartolomei, F. Wendling, J. J. Bellanger, J. Regis, and P. Chauvel, “Neural networks involving the medial temporal structures in temporal lobe epilepsy,” *Clin Neurophysiol*, vol. 112, no. 9, pp. 1746–60., 2001.
- [98] J. J. Engel, “Introduction to temporal lobe epilepsy,” *Epilepsy Res*, vol. 26, no. 1, pp. 141–50, 1996.